

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI  
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013628405 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 2001-112613/200112

Preparation of tricyclic amino alcohol derivatives for treating diabetes, obesity and hyperlipemia via new 1-(3-methanesulfonylamino)phenylethanol derivatives

Patent Assignee: ASAH KASEI KOGYO KK (ASAH)

Inventor: MATSUBARA K; MIYOSHI S

Number of Countries: 094 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 200104092	A1	20010118	WO 2000JP4015	A	20000620	200112 B
AU 200052514	A	20010130	AU 200052514	A	20000620	200127

Priority Applications (No Type Date): JP 99195519 A 19990709

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 200104092 A1 J 70 C07D-209/88

Designated States (National): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TZ UG ZW

AU 200052514 A C07D-209/88 Based on patent WO 200104092

Abstract (Basic): WO 200104092 A1

NOVELTY - Process for the preparation of tricyclic amino alcohol derivatives (I) from phenylethanone compounds (VII) via new 1-(3-methanesulfonylamino)phenylethanol derivatives is claimed.

DETAILED DESCRIPTION - Preparation of tricyclic amino alcohol derivatives of formula (I) comprises:

(i) chlorinating a phenylethanone compound of formula (VII) to give a 2-chloro-1-phenylethanone compound of formula (VI);

(ii) reducing (VI) to give a 2-chloro-1-phenylethanol compound of formula (V);

(iii) reacting (V) with an alkali to give an epoxide derivative of formula (IV);

(iv) reacting (IV) with an amine R<sub>4</sub>HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (VIII) to give a dialcohol of formula (III); and

(v) reacting (III) with AlOH to give an amino alcohol of formula (II); or

(a) protecting the hydroxy group in (V) and then halogenating to give an alcohol derivative of formula (X);

(b) reacting (X) with (VIII) to give a dialcohol of formula (III');;

(c) reacting (III') with AlOH to give an amino alcohol of formula (II'); and

(d) deprotecting (II) or (II').

Alternatively a compound (IV) or a compound (X) can be reacted with HNR<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH to give (II) or (II') respectively.

R<sub>1</sub>=lower alkyl or benzyl;

R<sub>2</sub>=H, halo, or optionally protected hydroxy;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>=amino protecting group;

A=a group of formula (i) or (ii);

X=NH, O or S;

R<sub>6</sub>=H, OH, amino or acetylamino;

A<sub>1</sub>=a group A with R<sub>6</sub>=R<sub>6</sub>1;

R<sub>6</sub>1=H, protected hydroxy or amino or acetylamino;

R<sub>5</sub>=hydroxy protecting group;

R<sub>2</sub>=H, halo or OH;

carbon attached to phenyl ring in (I)-(IV), (X) and (II')-(IV') and carbon attached to R<sub>6</sub>1 or R<sub>6</sub> other than H in (ii) are all asymmetric.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for intermediates of formula (II)-(VI) and (IX).

ACTIVITY - Antidiabetic, anorectic, antilipemic.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - For preparing tricyclic amino alcohol derivatives useful e.g. for treating or preventing diabetes, obesity and hyperlipemia.

ADVANTAGE - Process is simple and gives compounds in high yields and high optical purity in reduced time.

pp: 70 DwgNo 0/0

Derwent Class: B02; B03; B05

International Patent Class (Main): C07D-209/88

International Patent Class (Additional): A61K-031/403; A61P-003/06;

A61P-003/10; C07C-303/40; C07C-311/08; C07C-311/13; C07D-301/24;

C07D-303/36; C07D-307/91; C07D-333/76

?LOGOFF



(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年1月18日 (18.01.2001)

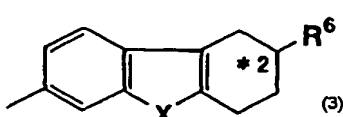
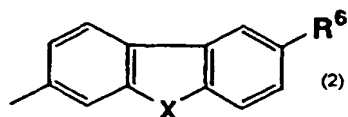
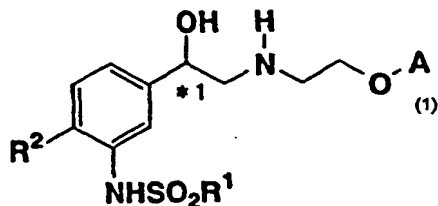
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/04092 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 209/88, 303/36, 307/91, 333/76, 301/24, C07C 303/40, 311/08, 311/13, A61K 31/403, A61P 3/06, 3/10
- (74) 代理人: 平木祐輔(HIRAKI, Yusuke); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3F Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04015
- (22) 国際出願日: 2000年6月20日 (20.06.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願平11/195519 1999年7月9日 (09.07.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒530-8205 大阪府大阪市北区堂島浜一丁目2番6号 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 三好詩郎 (MIYOSHI, Shiro) [JP/JP]; 〒416-0946 静岡県富士市五貫島843-8 Shizuoka (JP). 松原弘輝 (MATSUBARA, Koki) [JP/JP]; 〒416-0933 静岡県富士市中丸140-1 旭化成大志寮226号室 Shizuoka (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF TRICYCLIC AMINO ALCOHOL DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 三環性アミノアルコール誘導体の製造法

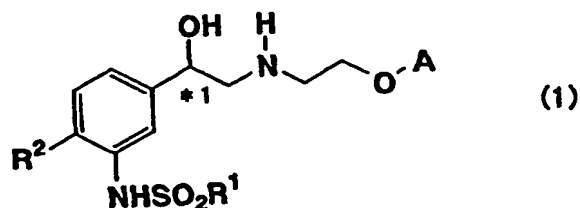


(57) Abstract: A novel process for the preparation of tricyclic amino alcohol derivatives of general formula (1) or salts thereof which are useful in the treatment and prevention of diabetes, obesity, hyperlipemia and so on; and intermediates useful in the process: wherein R<sup>1</sup> is lower alkyl or benzyl; \*1 represents an asymmetric carbon atom; R<sup>2</sup> is hydrogen, halogeno, or hydroxyl; and A is a substituent represented by general formula (2) or (3): (wherein X is NH, O or S; R<sup>6</sup> is hydrogen, hydroxyl, amino, or acetyl amino; and \*2 represents an asymmetric carbon atom when R<sup>6</sup> is not hydrogen).

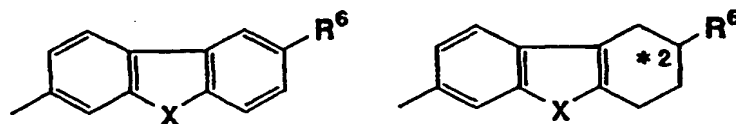


(57) 要約:

糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に有用な下記一般式 (1)



[式中、 $R^1$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、\*1は、不斉炭素原子を意味する。 $R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、Aは、下記置換基



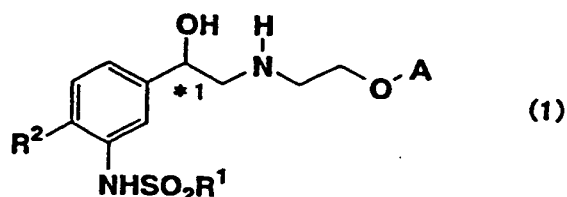
(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^6$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^6$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で示される三環性アミノアルコール誘導体またはその塩の新規な製造法、およびその製造法において有用な中間体を提供する。

## 明 細 書

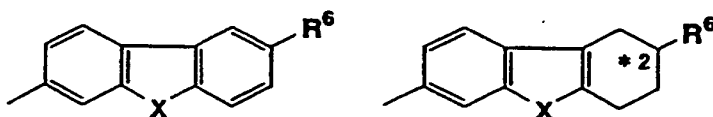
## 三環性アミノアルコール誘導体の製造法

## 技術分野

本発明は糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に有用な一般式（１）



〔式中、 $R^1$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、\* 1 は、不斉炭素原子を意味する。 $R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、Aは、下記置換基



（式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^6$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\* 2 は $R^6$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。）のいずれかを示す。〕で示される三環性アミノアルコール誘導体またはその塩の新規な製造法、およびその製造法において有用な中間体に関するものである。

## 背景技術

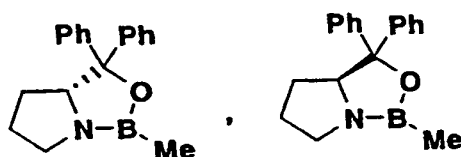
上述の一般式（１）の化合物は、特開平 9-249623 号公報（WO 97/25311 公報）および WO 99/01431 公報に、詳細な製造法が開示され、また、その化合物が、糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に極めて有用である旨が記載されている。

しかしながら、本発明者の検討によれば、上述の公知の製造方法は必ずしも実用的

とは言い難く、さらに、短工程で工業的に作業性の良い、簡便かつ安価なコストの、より実用的な製造プロセスを模索する必要も想定できる。

## 発明の開示

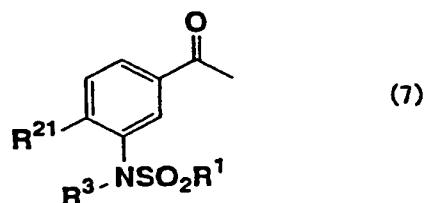
本発明者が検討した結果、例えば、上述の式(1)の化合物の従来の製造方法においては、多段階の工程が必要であること、および、数回のカラムクロマトグラフィー等の精製作業が必要であるとの問題点があり、必ずしも収率的にも好ましいものではなかった。また、特に最終的に光学異性体、例えばR体の一般式(1)の化合物を取得する場合には、上記の問題点に加えて、これら公報に開示された方法における合成経路において、カルボニル基の還元反応は、下記の式



で示されたキラル補助剤の存在下、ボランを還元剤として用いることが開示されており、このキラル補助剤は非常に高価で、調製が煩雑であり、しかも発火性がある危険な物質で、さらに、その不斉還元反応において厳密な無水条件、温度制御、煩雑な操作等が必要になること等の工業的に実施する際の問題点が残されていた。

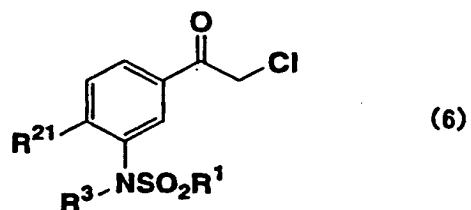
これらの問題点を解決するために、本発明者は種々の合成方法を検討した結果、好ましい合成方法を確立することに成功し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は 一般式(7)

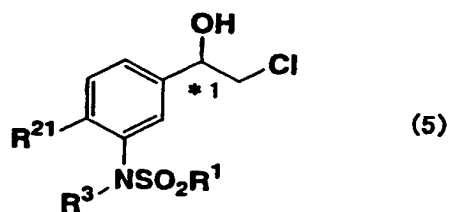


[式中、 $R^1$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子または保護化された水酸基を示す。 $R^3$ は、アミノ基の保護基を示す。]

表される化合物を塩素化して、一般式 (6)

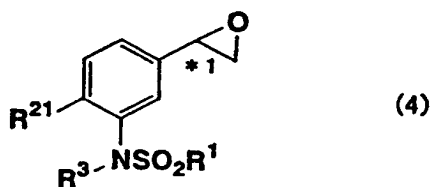


[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ および $R^3$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される化合物を生成せしめ、さらに還元して、一般式 (5)



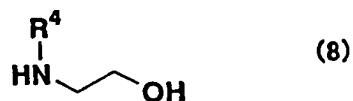
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ および $R^3$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表されるクロロヒドリンを生成せしめ、

(i) アルカリで処理して、一般式 (4)



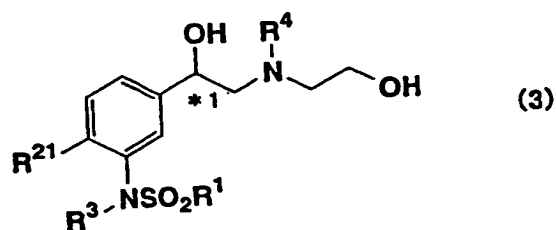
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるエポキシ体を生成せしめ、次いで

(i a) 該一般式 (4) で表されるエポキシ体と、一般式 (8)



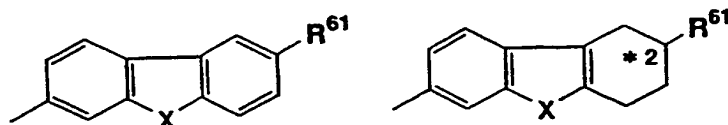
[式中、 $R^4$ は、アミノ基の保護基を示す。]で表される化合物とを反応させ、一般

式 (3)

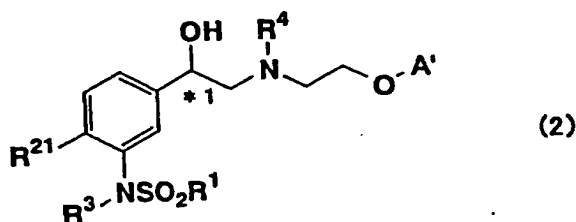


[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるジアルコールを生成せしめて、該一級アルコールを臭素化、さらに引き続いて $A'-OH$

[ $A'$  は、下記置換基



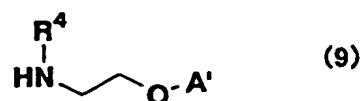
(式中、 $X$ は、 $NH$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{61}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^{61}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物と反応せしめ、一般式(2)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアミノアルコールを生成せしめるか、

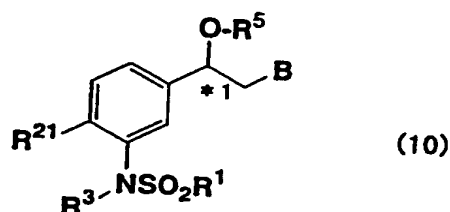
(i b) 前述の一般式(4)で表される化合物に、一般式(9)





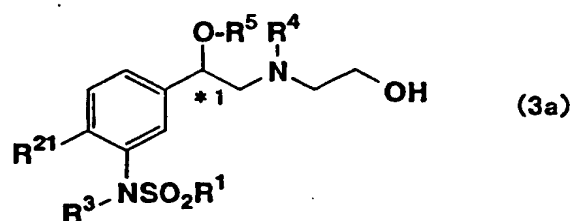
〔式中、 $\text{R}^4$ および $\text{A}'$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表される化合物を反応せしめ、一般式(2)の化合物を生成せしめるか、あるいは、

(ii) 前述の一般式(5)で表される化合物の水酸基を保護基 $\text{R}^5$ で保護するか、あるいは一般式(5)の化合物をハロゲン化した後に、水酸基を保護基 $\text{R}^5$ で保護して、一般式(10)

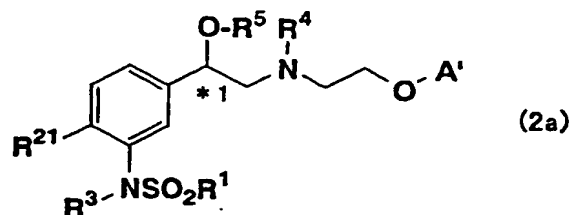


〔式中、 $\text{R}^5$ は水酸基の保護基を示し、 $\text{B}$ はハロゲン原子を示す。 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{*1}$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表される化合物を生成せしめ、

(iia) 次いで該一般式(10)で表される化合物と前述の一般式(8)の化合物とを反応せしめ、一般式(3a)

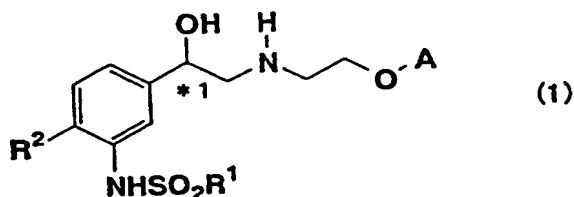


〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および $\text{*1}$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表されるアルコールを生成せしめ、該アルコールを臭素化、さらに引き続いて前述の $\text{A}' \text{---} \text{OH}$ の化合物と反応せしめ、一般式(2a)

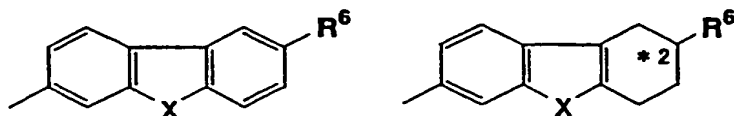


[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアミノアルコールを生成せしめるか、あるいは

(i i b) 上述の一般式(10)の化合物と、前述の一般式(9)の化合物を反応せしめ、一般式(2a)のアミノアルコールを生成せしめ、かくして得られた一般式(2)または一般式(2a)の化合物を一括あるいは段階的に保護基を脱保護することにより、一般式(1)。

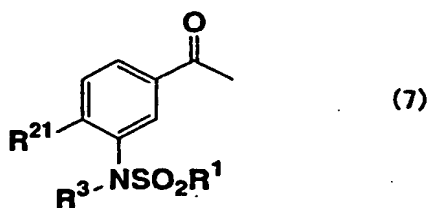


[式中、 $R^1$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。 $R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す。 $A$ は下記置換基

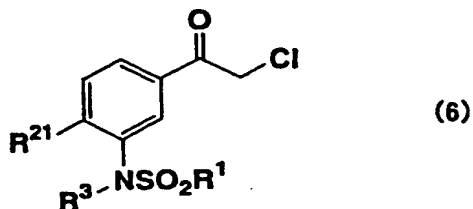


(式中、 $X$ は、 $NH$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^6$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^6$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物を生成せしめることを特徴とする一般式(1)で表される化合物の製造方法である。

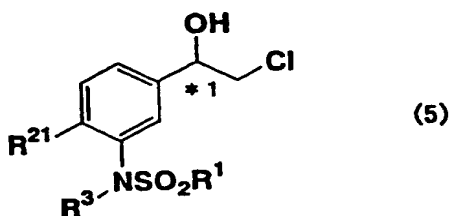
本発明の第一の合成経路の態様は、一般式(7)



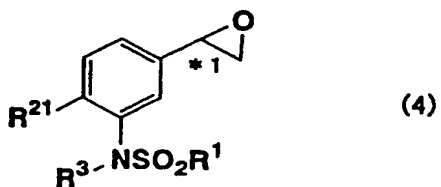
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ および $R^3$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される化合物を塩素化して、一般式(6)



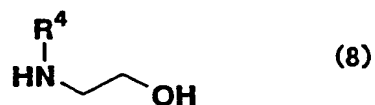
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ および $R^3$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される化合物を生成せしめ、さらに還元して、一般式(5)



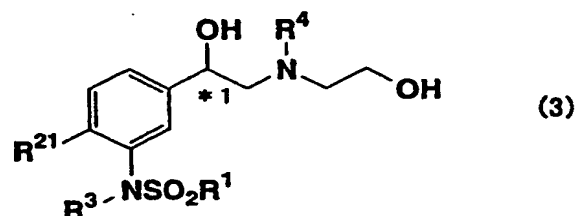
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるクロロヒドリンを生成せしめ、次いでアルカリで処理して、一般式(4)



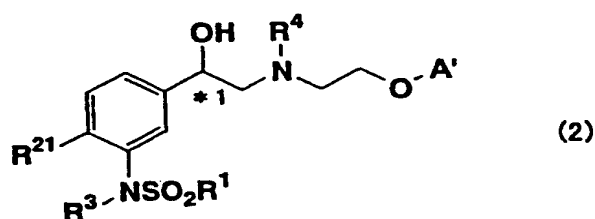
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるエポキシ体を生成せしめ、次いで一般式(8)



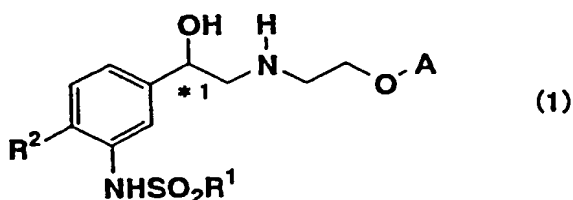
[式中、 $R^4$ は、前記と同じ意味を有する。] で表される化合物と反応させ、一般式 (3)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表されるジアルコールを生成せしめて、一級アルコールを臭素化、さらに引き続いて $A'-OH$  [ $A'$ は、前記と同じ意味を有する。] で表される化合物と反応せしめ、一般式 (2)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表されるアミノアルコールを生成せしめて、一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式 (1)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $A$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式 (1) で表される化合物の製造方

法である。

上記の第一の合成経路の態様において、一般式(6)、(5)、(4)の化合物は新規物質であり、さらに結晶性が比較的良好であり、必ずしもカラム精製することなく、再結晶等の操作により次の反応工程に使用することのできる好ましい中間体である。さらには、一般式(5)および一般式(4)の化合物は、再結晶により光学純度の向上が可能であり、有用な中間体である。具体的に、一般式(6)の化合物を例示すると、2-クロロ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノン、2-クロロ-1-[4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノン、2-クロロ-1-[4-クロロ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノン、2-クロロ-1-[4-ブロモ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノン等が挙げられる。さらに、具体的に、一般式(5)の化合物を例示すると、(R)-2-クロロ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール、(R)-2-クロロ-1-[4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール、(R)-2-クロロ-1-[4-クロロ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール、(R)-2-クロロ-1-[4-ブロモ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール等、またはそれらのラセミ体が挙げられる。さらに、具体的に、一般式(4)の化合物を例示すると、(R)-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]オキシラン、(R)-1-[4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]オキシラン、(R)-1-[4-クロロ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]オキシラン、(R)-1-[4-ブロモ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]オキシラン等、またはそれらのラセミ体が挙げられる。

上述の工程において、一般式(6)で表される化合物を還元して、一般式(5)で表される化合物を生成せしめる工程は、特に特徴的な工程である。

また、上述の工程において、一般式(1)で表される化合物の光学異性体の一方を取得する場合には、一般式(6)の化合物を不斉還元することが好ましく、その場合

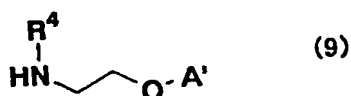
には、取得される一般式（５）のクロロヒドリン、一般式（４）、（３）、（２）および一般式（１）で表される化合物が、いずれか一方の光学異性体となり、特徴的な工程である。

上記の第一の合成経路において、一般式（３）の化合物も新規物質であり、必ずしもカラム精製することなく、再結晶等の操作により次の反応工程に使用できる可能性のある好ましい中間体である。

具体的に、一般式（３）の化合物を例示すると、（Ｒ）－２－〔Ｎ′－ベンジル－Ｎ′－（２－ヒドロキシエチル）アミノ〕－１－〔３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルスルホニルアミノ）フェニル〕エタノール、（Ｒ）－２－〔Ｎ′－ベンジル－Ｎ′－（２－ヒドロキシエチル）アミノ〕－１－〔４－ベンジルオキシ－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルスルホニルアミノ）フェニル〕エタノール、（Ｒ）－２－〔Ｎ′－ベンジル－Ｎ′－（２－ヒドロキシエチル）アミノ〕－１－〔４－クロロ－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルスルホニルアミノ）フェニル〕エタノール、（Ｒ）－２－〔Ｎ′－ベンジル－Ｎ′－（２－ヒドロキシエチル）アミノ〕－１－〔４－ブromo－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルスルホニルアミノ）フェニル〕エタノール等、またはそれらのラセミ体が挙げられる。

上記第一の合成経路において、一般式（４）の化合物と一般式（８）の化合物とのカップリング反応は、 $R^{2'}$ が水素原子またはハロゲン原子の場合に、より好ましい。

さらに、本発明の第二の合成経路の態様は、前述の一般式（４）で表される化合物に、一般式（９）



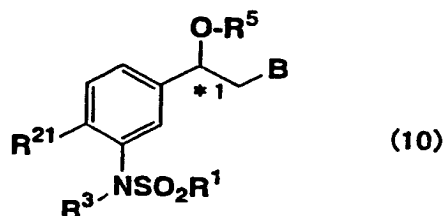
〔式中、 $R^4$ および $A'$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表される化合物を反応させ、取得した一般式（２）の化合物から、前述の通り、一般式（１）の化合物を製造する方法である。

上述の工程において、一般式（４）の化合物と、一般式（９）の化合物とを反応さ

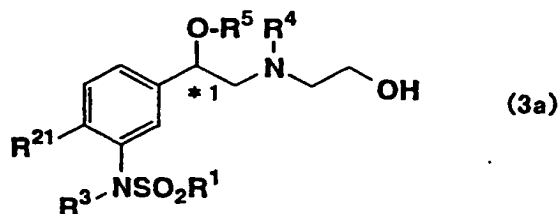
せて、一般式(2)の化合物を生成せしめる工程が特徴的である。また、第一の合成経路よりも短工程であることが特徴的である。

上記の第二の合成経路においては、 $R^{21}$ が水素原子またはハロゲン原子の場合がより好ましい。

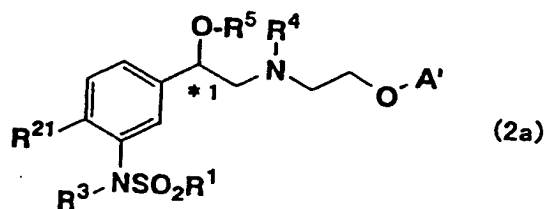
さらに、本発明の第三の合成経路の態様は、前述の一般式(5)で表される化合物の水酸基を保護基 $R^5$ で保護するか、あるいは一般式(5)の化合物をハロゲン化した後に、水酸基を保護基 $R^5$ で保護して、一般式(10)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $B$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される化合物を生成せしめ、次いで前述の一般式(8)の化合物と反応せしめ、一般式(3a)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアルコールを生成せしめ、一級アルコールを臭素化、さらに引き続いて前述の $A'-OH$ の化合物と反応せしめ、一般式(2a)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $A'$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味

を有する。] で表されるアミノアルコールを生成せしめて、以下上述と同様に、一般式(1)の化合物を製造する方法である。

この合成経路においては、一般式(10)の化合物は新規物質であり、比較的結晶性に優れ、再結晶により、精製できるとともに光学純度の向上にも繋がる有用な中間体である。

具体的に、一般式(10)の化合物を例示すると、(R)-N-ベンジル-N-[3-[2-ヨード-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]フェニル]メタンスルホンアミド、(R)-N-ベンジル-N-[5-[2-ヨード-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-2-(ベンジルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、(R)-N-ベンジル-N-[5-[2-ヨード-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド、(R)-N-ベンジル-N-[5-[2-ヨード-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-2-ブロモフェニル]メタンスルホンアミド等、またはそれらのラセミ体が挙げられる。

上述の工程において、一般式(10)の化合物と、一般式(8)の化合物とを反応させて、一般式(3a)の化合物を生成せしめる工程が特徴的である。

さらに、本発明の第四の合成経路の態様は、上述の一般式(10)の化合物と、前述の一般式(9)の化合物を反応せしめ、一般式(2a)のアミノアルコールを生成せしめ、以下上述と同様に、一般式(1)の化合物を製造する方法である。

この合成経路においては、一般式(10)の化合物と一般式(9)の化合物を反応させることが特徴的な工程である。さらに、第三の合成経路よりも短工程であることが特徴的である。

本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願平成第11年第195519号の明細書および/または図面に記載される内容を包含する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本願発明において、 $R^{21}$ および $R^2$ としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸基( $R^{21}$ においては、保護化された水酸基である)が挙げられ、特に水素原子が好ましい例として挙げられる。 $R^{21}$ および $R^2$ としては、ハロゲン原子も好ましく、このハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、特に塩



素原子、臭素原子が好ましい例として挙げられる。

Bは、ハロゲン原子であり、通常は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が好ましい。

低級アルキル基の「低級」とは、炭素数1～6の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素を意味し、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の直鎖状または分岐状のアルキル基および、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の環状アルキルが好ましい例として挙げられ、特に好ましくはメチルが例示される。

R<sup>1</sup>としては、前述の低級アルキル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。またR<sup>1</sup>としては、ベンジル基も好ましい例として例示される。

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、アミノ基の保護基であるが、このアミノ基の保護基としては、例えば、アシル基、アシルオキシ基、あるいは、容易に脱保護可能なアラルキル基等が例示される。容易に脱保護可能なアラルキル基としては、ベンジル基、置換ベンジル基、ナフチルメチル基、置換ナフチルメチル基等が例示され、特に好ましくはベンジル基が例示される。アラルキル基としては、例えば炭素数7から16の炭素を含むアラルキル基等が用いられ、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基等、および(1-ナフチル)メチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基等が挙げられ、フェニル基およびナフチル基上に、例えば、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子等の適当な置換基を適当な位置に有していても良い。

Aとしては、特にカルバゾール基であることが好ましい。

R<sup>6</sup>としては水素原子が好ましい例として挙げられる。また、水酸基であることも好ましい。R<sup>61</sup>としては、水素原子が好ましい例として挙げられる。また、R<sup>61</sup>としては、保護基で保護された水酸基であることが好ましい。

上記の一般式(1)、(2)、(2a)、(3)、(3a)、(4)、(5)および(10)の各化合物において、\*1は不斉炭素原子を示し、2つの光学異性体が存在する。従ってこれらの化合物は、光学的に純粋な異性体のみならず、任意の2つの異性体混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、例え

ば不斉炭素の好ましい配置は絶対配置Rが例示される。

\* 2は、不斉炭素原子を示し、2つの光学異性体が存在する。従って、これらの化合物は、光学的に純粋な異性体のみなならず、任意の2つの異性体混合物も本発明の範囲内に包含される。

R<sup>21</sup>およびR<sup>5</sup>は水酸基の保護基であるが、水酸基の保護基として、通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易にかつ選択的に脱保護できる保護基として、トリアルキルシリル基、アルコキシアルキル基、アシル基等が好ましい例として例示される。これらの水酸基の保護基の導入、脱保護に際しては、成書（例えば、グリーン（T. W. Greene）、ウッツ（P. G. M. Wuts）ら、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience Publication））に記載されている公知の方法が用いられるが、例えばt-ブチルジメチルシリル（TBDMS）基の導入においては、酸捕足剤の存在下、アルコールにt-ブチルジメチルクロロシランまたはt-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート等のシリル化剤を作用させる例が例示される。シリル化剤の添加量は、アルコールに対して、通常1乃至1.5倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中で行われることが好ましい。不活性媒体としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ピリジン等が挙げられ、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、アルコール1gあたり、1乃至5ml程度が例示される。酸捕足剤としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、イミダゾールが好ましい例として例示される。この酸捕足剤の添加量は、アルコールに対して、通常1乃至3倍モル程度が例示される。この反応は、通常、-20~80℃、特に、0℃~室温程度で実施することが好ましく、例えば、1乃至5時間反応させることが好ましい。

ベンジルオキシメチル（BOM）基の導入は、酸捕足剤の存在下、アルコールにクロロメチルベンジルエーテルを作用させることにより取得できる。クロロメチルベンジルエーテルの添加量は、アルコールに対して、通常1乃至1.5倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中で行われることが好ましい。不活性媒体とし

ては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、ジクロロメタンが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、アルコール1 gあたり、1乃至5 ml程度が例示される。酸捕足剤としては、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい例として例示される。この酸捕足剤の添加量は、アルコールに対して、通常1乃至3倍モル程度が例示される。この反応は、通常、-20~80℃、特に、0℃~室温程度で実施することが好ましく、例えば、1乃至5時間反応させることが好ましい。

また、アセチル (Ac) 基の導入は、酸捕足剤の存在下、アルコールに無水酢酸または塩化アセチル等のアセチル化剤を作用させることにより取得できる。アセチル化剤の添加量は、アルコールに対して、通常1乃至3倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中で行われることが好ましい。不活性媒体としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ピリジン等が好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、アルコール1 gあたり、1乃至5 ml程度が例示される。酸捕足剤としては、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等が好ましい例として例示される。この酸捕足剤の添加量は、アルコールに対して、通常1乃至3倍モル程度が例示される。この反応は、通常、-20~80℃、特に、0℃~室温程度で実施することが好ましく、例えば、1乃至5時間反応させることが好ましい。

水酸基の保護基の除去は、例えば、t-ブチルジメチルシリル基の場合には、t-ブチルジメチルシリルエーテルにテトラブチルアンモニウムフルオリドを作用させることにより行うことができる。テトラブチルアンモニウムフルオリドの添加量は、t-ブチルジメチルシリルエーテルに対して、通常1乃至3倍モル程度が例示される。この反応は、通常テトラヒドロフラン等の媒体中で行われることが好ましい。媒体の使用量としては、アルコール1 gあたり、1乃至5 ml程度が例示される。この反応は、通常、-20~60℃、特に、0℃~室温程度で実施することが好ましく、例えば、1乃至5時間反応させることが好ましい。この反応は、酢酸の存在下行うことが好ましく、その添加量はt-ブチルジメチルシリルエーテルに対して、通常1乃至2倍モル程度が例示される。

ベンジルオキシメチル基の除去は、例えば、パラジウム-炭素または水酸化パラジウム-炭素等の触媒を用い、水素化分解することにより行うことができる。触媒の使用量は、ベンジルオキシメチルエーテルに対して、通常5乃至20重量%程度が例示される。この反応は、通常メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の媒体中で行われることが好ましい。媒体の使用量としては、ベンジルオキシメチルエーテル1 gあたり、1乃至5 ml程度が例示される。この反応は、通常、 $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、特に、室温で実施することが好ましく、例えば、3乃至10時間反応させることが好ましい。

アセチル基の除去は、例えば、酢酸エステルに炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を作用させ、加水分解することにより行うことができる。塩基の添加量としては、酢酸エステルに対して、通常0.1乃至10倍モル程度が例示される。この反応は、通常メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、あるいはそれらと水との混合媒体中で行うことが好ましく、その使用量としては、酢酸エステル1 gあたり、通常1乃至5 ml程度が例示される。この反応は、通常、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 程度で実施することが好ましく、例えば、1乃至5時間反応させることが好ましい。

本発明において、カルボニル基を還元することにより発生する水酸基（\*1の不斉炭素原子に結合した水酸基）は、無保護のまま次の反応に使用することもできるが、場合により、保護基 $R^5$ で保護した後使用することも好ましい。

アミノ基の保護基の脱保護に際しては、成書（例えば、グリーン（T. W. Greene）、ウッツ（P. G. M. Wuts）ら、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience Publication））に記載されている公知の方法が用いられるが、例えば、ベンジル基の場合にはパラジウム-炭素または水酸化パラジウム-炭素等の触媒を用い、水素化分解することにより除去することができる。触媒の使用量は、保護アミンに対して、通常5乃至20重量%程度が例示される。この反応は、通常メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の媒体中で行われることが好ましい。媒体の使用量としては、保護アミン1 gあたり、1乃至50 ml程度が例示される。この反応は、通常、

-10~50℃、特に、室温で実施することが好ましく、例えば、3乃至10時間反応させることが好ましい。但し、 $R^{21}$ がハロゲン原子の場合には、文献(コリーダ(M. Koreeda)ら、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(J. O. C) 49巻、2081頁、1984年およびグーベルト(S. Gubert)ら、シンセシス(Synthesis) 4巻、318頁、1991年)に記載されている方法に従い脱保護する。

アセチル基の場合には、例えば、塩基条件下における上述の酢酸エステルの加水分解法に準じて行う例が例示されるが、アミノ基の保護基としてアシル基を用いた場合には、この加水分解反応は、通常室温から100℃程度で行う方法が好ましい例として例示される。

t-ブトキシカルボニル(Boc)基の場合には、対応する保護アミンを公知の鉱酸あるいはルイス酸と反応させることによって除去することができる。公知の鉱酸、ルイス酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウム、プロモトリメチルシラン、ヨードトリメチルシラン等が挙げられ、塩酸が好ましい例として例示される。この鉱酸あるいはルイス酸の添加量は、保護アミンに対して、通常1倍モルから溶媒量程度が例示される。この反応は、媒体中に行っても良いが、上記の酸を媒体として行うことも好ましい。媒体としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール等の低級アルコール、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン等が挙げられ、メタノールあるいはエタノールが好ましい例として例示される。この反応は、通常、-30~100℃、特に、0℃~室温程度で実施することが好ましく、例えば、1乃至10時間反応させることが好ましい。

水酸基およびアミノ基の保護基の除去は、段階的に行なっても、一括して行なってもよいが、例えば、 $R^{21}$ がベンジルオキシ基であり、 $R^3$ がベンジル基であり、 $R^4$ がベンジル基またはベンジルオキシカルボニル基である組み合わせにおいては、同一条件により脱保護が可能であって、一括して脱保護することが好ましい。また、 $R^{21}$ がベンジルオキシ基であり、 $R^4$ がt-ブトキシカルボニル基である組み合わせにおいては、例えば、 $R^4$ のt-ブトキシカルボニル基を脱保護した後、 $R^{21}$ のベンジルオキシ基を脱保護する段階的な脱保護の例が挙げられる。但し、その順序はこれらに

限定されるものでなく、化合物の物性等により適宜選択して行なうことが好ましい。各々の保護基を脱保護する際の条件は前述の通りである。またこれらは、特開平9-249623号公報の記載の方法を参考にすることができる。

一般式(1)の化合物としては、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[(4-ヒドロキシ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[(4-ブロモ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[(4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノールが例示され、特に好ましい例として該化合物のR体が例示される。

一般式(1)の化合物に関する本発明の製造方法を、以下にさらに詳細に説明する。  
(製造法1)

一般式(7)の化合物を塩素化し、得られた一般式(6)の化合物を還元して一般式(5)のクロロヒドリンを得る。次いでアルカリで処理して、一般式(4)で表されるエポキシ体を生成せしめ、次いで一般式(8)で表される化合物と反応させ、一般式(3)で表されるジアルコールを生成せしめて、一級アルコールを臭素化、さらに引き続いてA'-OHで表される化合物と反応せしめ、一般式(2)で表されるアミノアルコールを生成せしめて、最後に一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式(1)の化合物が得られる。

一般式(7)の化合物は、文献(例えば、ラーセン(A. A. Larsen)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem)10巻、462頁、1967年あるいはカイザー(C. Kaiser)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem)7巻、49頁、1974年)または特開平9-249623号公報(WO97/25311公報)に記載の方法により合成できる4'-R<sup>21</sup>-3'-メチルスルホニルアミノアセトフェノンを経由して、前述の方法により、アミンの保護基R<sup>3</sup>を導入し合成できる。

一般式(6)の化合物は、新規化合物であり、上記一般式(7)の化合物を塩素化

して得られる。塩素化の方法は、通常使用される塩素化剤を用いて行うことができる。また、文献（例えば、マシラマニ（D. Masilamani）ら、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー（J. Org. Chem）46巻、4486頁、1981年）に記載の方法により合成できる。例えば、塩素化剤としては塩化スルフリルが挙げられる。即ち、塩化メチレン、トルエンなどの有機溶媒中、メタノールの存在下、塩化スルフリルと反応させることにより、塩素化することができる。

一般式（5）の化合物は、新規物質であり、結晶性が比較的良好であり、重要な中間体として特徴的である。

一般式（5）の化合物は、上記一般式（6）の化合物を、公知の還元剤によって還元することにより取得できる。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、ボラン、水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられ、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素化物あるいはパラジウム等の白金族触媒存在下での水素による還元等が好ましい例として例示される。水素化ホウ素ナトリウムの添加量は、一般式（6）の化合物に対して、通常1乃至3倍モル程度が例示される。この反応は、通常低級アルコール中にて行われることが好ましい。低級アルコールとしては、メタノール、i-プロパノール等が挙げられ、エタノールが好ましい例として例示される。低級アルコールの使用量としては、一般式（6）の化合物1gあたり、通常1乃至5ml程度が例示されるが、溶解性が低い場合には、一般式（6）の化合物1gあたり、通常1乃至5ml程度のテトラヒドロフランを補助溶媒として添加することが好ましい例として例示される。この反応は、通常、 $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $0^{\circ}\text{C}$ ～室温程度で実施することが好ましく、例えば、1乃至5時間程度反応させることが好ましい。

また、一般式（5）における\*1に関して、RまたはSのいずれかの光学異性体を得ようとする場合には、各種の文献（阿知波ら、例えば、Chem. Pharm. Bull., 43巻、748頁、1995年または野依ら、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティ（J. Am. Chem. Soc.）118巻、2521頁、1996年）により公知の不斉還元触媒の存在下、水素供給化合物とともに不斉還元すればよい。

従来、WO97/20789号公報や、特開平9-157196号公報によれば、ケトンから光学活性なアルコールを合成するに際して、各種説明されている。上記不

斉還元触媒は、金属錯体と配位子とからあらかじめ調整して不斉還元反応を行うか、または不斉還元反応系内で、金属錯体と配位子とから調整して用いても良い。即ち、金属錯体は、各種の遷移金属が配位子を持つものとして使用されるが、特に好適には、例えば、 $MX_mL_n$ （ここで、Mは、鉄、コバルト、ニッケル、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、オスミウム、パラジウム、白金などの第VIII族の遷移金属であり、Xは水素、ハロゲン原子、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基等を示し、Lは芳香族化合物やオレフィン化合物等の中性配位子を示す。m、nは整数を示す。）で表すことができる遷移金属錯体が用いられる。これらの遷移金属錯体における遷移金属としては、ルテニウムが望ましいものの一つである。前記の中性配位子が芳香族化合物である場合は、たとえば単環式芳香族化合物が例示される。ここで、前記芳香族化合物は、各種の置換基、例えば、水素原子、飽和あるいは不飽和の炭化水素基、アリル基、あるいは異原子を含む官能基等で置換されていてもよく、任意の個数、任意の位置に置換してもよい。置換基としては、さらに詳しくは、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル等のアルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のシクロアルキル基、ベンジル、ビニル、アリルなどの不飽和炭化水素等の基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基等の異原子を含む官能基を挙げることができる。

さらに金属錯体の具体的な例としては、例えば、以下の例が挙げられる。

[(S,S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン]ベンゼンルテニウム錯体、[(S,S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、[(S,S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン]ベンゼンルテニウム錯体、[(S,S)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン]メシチレンルテニウム錯体、[(S,S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、[(S,S)-N-ベンゼンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、[(S,S)-N-(p-フルオロベンゼンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、[(S,S)-N-トリフルオロメタンス



ルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、[(S, S)-N-(p-メトキシベンゼンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、[(S, S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン]メシチレンルテニウム錯体、[(S, S)-N-(p-トルエンズルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン]メシチレンルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S)-N-(p-トルエンズルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン]ベンゼンルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S)-N-(p-トルエンズルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン]ベンゼンルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン]メシチレンルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S)-N-ベンゼンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S)-N-(p-フルオロベンゼンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S)-N-(p-メトキシベンゼンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン]メシチレンルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S)-N-(p-トルエンズルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン]メシチレンルテニウム錯体、クロロ-[(S, S)-N-(p-トルエンズルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン]ベンゼンルテニウム錯体、クロロ-[(S, S)-N-(p-トルエンズルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、クロロ-[(S, S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン]ベンゼンルテニウム錯体、クロロ-[(S, S)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン]メシチレンルテニウム錯体、クロロ-[(S, S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体、クロロ-[(S, S)-N

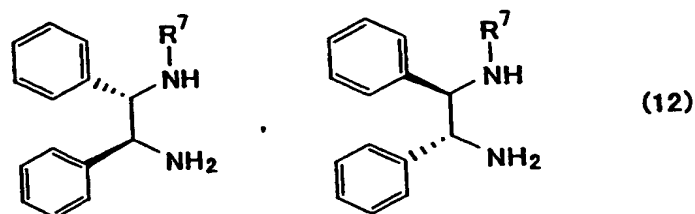
ーベンゼンスルホニルー1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-(p-フルオロベンゼンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-(p-メトキシベンゼンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体等の(ジフェニルエチレンジアミン) ルテニウム錯体である。以上の金属錯体は、そのまま本発明の触媒として用いることができる。

また、以下のロジウム錯体と、以下のキラルホスフィン配位子とを反応せしめて取得できる触媒を用いて、不斉還元することも知られている。例えば、ロジウム錯体としては、 $[Rh(nbd)_2]ClO_4$  (式中、nbdは、ノルボルナジエンを意味する。) や  $[Rh(nbd)Cl]_2$  や、 $[Rh(cod)Cl]_2$  (式中、codは、シクロオクター1,5-ジエンを意味する。) 等が知られている。また、キラルホスフィン配位子としては、例えば、(2R,3R)-2,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)-ビスクロ[2,2,1]ヘプト-5-エン [略称;(R,R)-NORPHOS]、(R)-5,5'-ジメトキシ-4,4',6,6'-テトラメチル-2-ジフェニルホスフィノ-2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-1,1'-ビフェニル [略称;(R)-MOC-BIMOP]、(R)-5,5'-ジメトキシ-4,4',6,6'-テトラメチル-2,2'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル [略称;(R)-Cy-BIMOP]、(2S,3S)-1,4-ビス[ビス(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-2,3-O-イソプロピリデン-2,3-ブタンジオール [略称;(S,S)-MOD-DIOP]、(2S,3S)-1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2,3-O-イソプロピリデン-2,3-ブタンジオール [略称;(S,S)-DIOP]、(2S,3S)-1-ジフェニルホスフィノ-4-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,3-O-イソプロピリデン-2,3-ブタンジオール [略称;(S,S)-DIOCP]、(R)

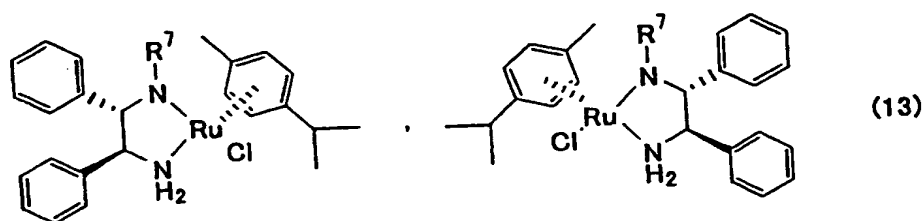
−1− [(S)−1′, 2−ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル] エタノール〔略称; (R)−(S)−BPPFOH〕、(S)−1−[(S)−1′, 2−ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル] エタノール〔略称; (S)−(S)−BPPFOH〕、(1S, 2S)−1−(ジフェニルホスフィノ)−2−[(ジフェニルホスフィノ)メチル] シクロペンタン〔略称; (S, S)−PPCP〕、(1R, 2R)−1−(ジシクロヘキシルホスフィノ)−2−[(ジフェニルホスフィノ)メチル] シクロペンタン〔略称; (R, R)−CPCP〕が例示される。

また、不斉還元の触媒として、文献(ブラウンら(H. C. Brown)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(J. Org.Chem.) 54巻, 1577頁、1989年)によれば、クロロジイソピノカンフェイルボランも例示される。

これら公知の触媒の存在下にて、不斉還元をする場合には、予め本発明におけるこれらの不斉還元が好ましく進行することを確認して適宜選択することができるが、若干選択に適するものが限定される可能性があり、特に好ましくは、例えば、 $[RuCl_2(p\text{-シメン})]_2$ のルテニウム錯体と、式(12)



〔式中、 $R^7$ は $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ および $\text{CH}_3\text{SO}_2$ を示す。〕で表されるキラルなエチレンジアミン配位子とを反応せしめて取得できる一般式(13)



〔式中、 $R^7$ は前記と同じ意味を表す。〕で表される触媒が好ましい例として挙げられる。即ち、一般式(6)の化合物を、前記のルテニウム錯体(13)の存在下、水素で還元することにより、光学活性の一般式(5)の化合物(クロロヒドリン)を取

得することができる。これらの反応は、文献（野依ら、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティ（J. Am. Chem. Soc.）118巻、2521頁、1996年）に従って行えばよい。

一般式（6）の化合物を（ジフェニルエチレンジアミン）ルテニウム錯体により、不斉還元するに際しては、該触媒の存在下、一般式（6）の化合物と水素供給化合物とを反応させればよい。通常、一般式（6）の化合物に対して、触媒は、0.005～1当量添加することが例示される。水素供給化合物として、水素ガス、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール等のアルコール系化合物、ギ酸及びその塩、例えばトリエチルアミン等のアミン類、テトラリン、デカリン等の部分的飽和炭素結合を持つ不飽和炭化水素、複素環化合物、ヒドロキノン、亜リン酸等が例示される。また、上記の反応は、反応溶媒中で反応せしめることが好ましく、例えば、反応溶媒としては、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等の極性溶媒、ジメチルスルフォキシド、スルホラン等のスルフォキシド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等エーテル系溶媒が例示され、好ましくは、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が挙げられる。さらにその反応溶媒としては、上述の水素供与体と兼ねることが好ましい。反応溶媒は、一般式（6）の化合物に対して、0.1～100重量%が例示される。

さらに、反応に際して、塩基を存在せしめることが好ましく、その塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムメトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド等が例示され、さらに、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化リチウムが好ましい例として挙げられる。反応温度としては、-30～50℃で行われる。好ましくは、光学収率も良い-20～10℃で行われる。反応時間としては、0.5～10日で行われる。好ましくは、1～3日である。

クロロジソピノカンフェイルボランを用いた不斉還元の場合は、一般式（6）の化合物をジソピノカンフェイルクロロボランにて還元すればよく、一般式（6）の化合物に対して、該還元剤は、1.0～10.0当量で行われる。好ましくは1.0～3.0当量である。反応溶媒としては、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、ジ

エチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等エーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ペンタン、ヘキサン等の飽和脂肪族系溶媒が用いられる。好ましくは、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が用いられる。反応温度としては、 $-50 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行われる。好ましくは、 $-20 \sim 0^{\circ}\text{C}$ と低温の方が高光学収率で得られる。反応時間としては、1～24時間で行われる。好ましくは、5～15時間である。

一般式(4)の化合物は新規物質であり、結晶性にすぐれ、再結晶により精製できるばかりでなく、光学純度の向上にも役立つ有用な中間体である。一般式(4)の化合物は、通常知られている方法により、一般式(5)の化合物から得られる。例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒やアセトンなどの溶媒中、一般式(5)の化合物に対して1乃至5倍モルのアルカリを用いて、室温から使用する溶媒の還流温度で反応させることが例示される。アルカリとしては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられる。

一般式(4)で示される化合物と一般式(8)で示される化合物との反応は、通常の媒体、例えばジメチルスルホキシド、直鎖状または環状エーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アルコール類などの有機溶媒中で行うことができる。

一般式(4)で示される化合物、および一般式(8)で示される化合物は、等モル使用することも多いが、好ましくは一般式(8)で示される化合物を過剰量使用することが行われる。反応温度は、適宜の温度が選択されるが、通常は室温から選択された溶媒の還流温度が例示される。反応時間は反応条件等により適宜選択でき、通常は収率が最大となるところで終了すれば良い。

また、反応に際してはトリメチルシリルアセトアミド(TMSA)、[N, O-ビス(トリメチルシリルアセトアミド)、ヘキサメチルジシラザン(HMDS)、ビス(トリメチルシリル)ウレアを加えると、反応時間の短縮と収率向上になるという報告(テトラヘドロْنَ レターズ、1986、27巻、2451頁)があり、この方法を適宜選択することができる。

一般式(8)の化合物は、本願明細書の参考例と同様の条件により製造することができるが、 $R^4$ がベンジル基である化合物としては市販品(東京化成社製)が利用で

き、特に好ましい。

一般式(3)の化合物の側鎖側の水酸基(一級水酸基)を臭素原子へと変換するに際しては、例えば、臭化水素-酢酸、三臭化リン、五臭化リン、臭化チオニル、臭素-トリフェニルホスフィン、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン、N-ブロモコハク酸イミド-トリフェニルホスフィン等の公知の臭素化剤で臭素化することにより取得することができる。例えば、一般式(3)の化合物に対して、1乃至10倍モル程度の三臭化リンを作用させる例が例示される。この反応は、通常不活性媒体中にて行われることが好ましい。不活性媒体としては、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられ、ジクロロメタンが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、一般式(3)の化合物1gあたり、通常1乃至10ml程度が例示される。この反応は、通常、-30~100℃、特に、0~50℃程度で実施することが好ましく、例えば、1~5時間反応させることが好ましい。

さらに、引き続きA'-OHとの縮合反応は、一般的には、塩基性条件下において、一般式(3)の化合物に、1乃至5倍モルのA'-OHを反応させることが好ましい。塩基性条件としては、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムt-ブトキシド等のアルカリから得られる金属アルコキシドを作用させることが好ましい。金属アルコキシドの使用量は、一般式(3)の化合物に対して、通常1乃至3倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中にて行われることが好ましい。不活性媒体としては、例えば、アセトン、2-ブタノン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン等が挙げられ、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、ブロム体1gあたり、1乃至10ml程度が例示される。この反応は、通常室温から100℃程度で実施することが好ましく、例えば、3乃至10時間反応させることが好ましい。

続いて、前述した手法に従い、一括または段階的に保護基を除去することにより、一般式(1)で表される化合物を得ることができる。

上記の合成経路において、各工程にて、生成物を公知の精製手段、例えばカラムクロマトグラフィー等により精製することも好ましいが、新規化合物である一般式(5)の化合物や一般式(4)の化合物等の結晶性が比較的良好であり、簡単な再結晶によ

り、手間をかけることなく次の工程に使用することができ、コストや手間が省かれる好ましい方法であることがわかる。また、いずれの工程も特に収率が問題となるものもなく、好ましい方法であることがわかる。

(製造法 2)

上述の一般式 (2) の化合物は、以下の方法によっても合成できる。即ち、一般式 (4) で表される化合物と一般式 (9) の化合物を縮合することにより、一般式 (2) の化合物を 1 工程で得ることができる。

一般式 (4) の化合物と一般式 (9) の化合物とを縮合するに際しては、上述の製造法 1 における、一般式 (4) の化合物と一般式 (8) の化合物との反応と同様の条件で行なうことができる。なお、一般式 (4) と一般式 (9) における  $R^3$  と  $R^4$  は、アミノ基の保護基である点において同じであるが、具体的な置換基としては、常に一致する必要はなく、相違していてもよい。

一般式 (9) で表される化合物は、公知化合物である 1 級アミン ( $NH_2-CH_2CH_2-OA'$ ) (特開平 9-249623 号に記載の方法により合成) を保護基  $R^4$  によって保護化することにより取得することができる。即ち、 $R^4$  がベンジル基である場合には、ベンズアルデヒドによって還元的アルキル化するか、ハロゲン化ベンジル、スルホン酸ベンジル等によってアルキル化すればよい。例えば、還元的アルキル化反応においては、ベンズアルデヒドの添加量は、一級アミンに対して、通常 1 乃至 1.5 倍モル程度が例示される。この反応は、通常テトラヒドロフラン、水、メタノール、エタノール等の媒体中で行うことが好ましいが、メタノールが特に好ましい例として例示される。媒体の使用量としては、一級アミン 1 g あたり、通常 10 乃至 100 ml 程度が例示される。この反応は、通常室温で実施することが好ましく、例えば、3 乃至 10 時間反応させることが好ましい。また、この反応は、通常白金族の触媒存在下で行われることが好ましい。白金族触媒としては、例えば、酸化白金が好ましい例として例示される。白金族触媒の使用量としては、一級アミンに対して、通常 0.01 乃至 0.1 倍モル程度が例示される。さらに、この反応は水素雰囲気下で行われるが、水素圧としては、通常、1~10 気圧、特に、1~3 気圧程度が好ましい例として例示される。

別法として、一般式 (9) の化合物は  $A'-OH$  から 2 工程で合成できる。即ち、

公知化合物の  $A' - OH$  と 1, 2-ジブロモエタンとを反応させ、一般式 (11)



で表される化合物を生成せしめ、さらにアミン ( $NH_2-R^4$ ) ( $R^4$  が置換ベンジル基の場合) と反応させることにより得られる。

$A' - OH$  と 1, 2-ジブロモエタンとの反応は、有機溶媒中、通常塩基存在下室温から選択した溶媒の還流温度までの間で行うことが例示される。1, 2-ジブロモエタンは  $A' - OH$  に対して 3 乃至 15 倍モル使用することが好ましい。また、溶媒としてジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、2-ブタノン、アセトニトリル、ジグリム、テトラヒドロフランが挙げられ、塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドなどを  $A' - OH$  に対して 1 及至 5 倍モル使用することが好ましい。媒体の使用量としては、 $A' - OH$  1 g あたり、通常 5 乃至 100 ml 程度が例示される。この反応は、通常  $60^\circ C \sim 90^\circ C$  で実施することが好ましく、例えば、3 乃至 24 時間反応させることが好ましい。

一般式 (11) の化合物と  $NH_2-R^4$  との反応は、溶媒中あるいは無溶媒で  $60 \sim 100^\circ C$  で行うことが例示される。 $NH_2-R^4$  の使用量は、一般式 (11) の化合物に対して 2 乃至 10 倍モルが例示される。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、2-プロパノール等が挙げられる。

$A' - OH$  は、特開平 9-249623 号公報 (WO 97/25311 号公報) および WO 99/01431 号公報に記載されている方法により取得可能であるが、例えば、2-ヒドロキシカルバゾールは市販品 (アルドリッチ社製) を使用することが簡便であり好ましい。

かくして得られた一般式 (2) の化合物は、以下、上記の製造法 1 と同様、一括または段階的に脱保護することにより、一般式 (1) の化合物を取得することができる。

上記の合成経路において、一般式 (9) の化合物は  $A' - OH$  から 2 工程で合成で



き、結晶性が良好であり、濾過操作のみで、手間をかけることなく取得できる。さらに、一般式(4)の化合物との反応に使用することが出来、コストや手間が省かれる、好ましい方法であることがわかる。また、この工程は特に収率が問題となるものもなく、工程数も比較的少なく、好ましい方法であることがわかる。

(製造法3)

一般式(1)の化合物は、以下の方法によっても取得することができる。即ち、上述の一般式(5)の化合物の水酸基を保護基 $R^5$ で保護するか、あるいは一般式(5)の化合物をハロゲン化し、続いて水酸基を保護基 $R^5$ で保護することにより、一般式(10)で表される化合物が得られる。次いで前述の一般式(8)の化合物と反応せしめ、一般式(3a)で表されるアルコールを生成せしめ、該1級アルコールを臭素化、さらに引き続いて前述の $A'-OH$ の化合物と反応せしめ、一般式(2a)で表されるアミノアルコールを生成せしめて、以下上述と同様に、保護基を一括または段階的に脱保護し、一般式(1)の化合物を製造する方法である。

上記一般式(5)の化合物の水酸基の保護に関しては、前述の方法により保護できる。

一般式(5)で示される化合物の塩素原子(クロル体)から臭素原子、ヨウ素原子への置換が必要とされる場合には、一般式(5)の化合物を通常使用される臭素化剤またはヨウ素化剤を用いて合成することができる。臭素化剤やヨウ素化剤は臭素化やヨウ素化ができれば特に限定されないが、例えば臭素化ナトリウムやヨウ素化ナトリウムが挙げられる。具体的には、一般式(5)の化合物をアセトンなどの溶媒中、クロル体に対して3乃至10倍モルの臭化ナトリウムやヨウ化ナトリウムなどと還流温度で3乃至72時間加熱する方法が例示される。その後、さらに前述の水酸基の保護の方法により、水酸基を保護基 $R^5$ で保護することにより、一般式(10)の化合物を得ることができる。

一般式(10)と一般式(8)のアミンとのカップリング反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドおよび2-プロパノールなどの極性溶媒中、一般式(10)のハロゲン化物に対して、一般式(8)のアミンを1乃至3倍モル使用し、プロトンのトラップ剤として、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどのアミンの存在下または非存在下、室温から90℃で、好

ましくは80℃で5乃至24時間加熱する。

一般式(3a)の化合物を臭素化、さらに引き続きA'-OHとの縮合反応は、一般式(3)で表される化合物から一般式(2)で表される化合物を合成した上記(製造法1)の方法と同様の条件で行うことができる。

かくして得られた一般式(2a)の化合物を、以下、上記の製造法1と同様の条件に従って、好ましくはR<sup>5</sup>、続いて一般式(2)の保護基の順に脱保護することにより、一般式(1)の化合物を取得することができる。

上記の合成経路において、各工程にて、生成物を公知の精製手段、例えばカラムクロマトグラフィー等により精製することも好ましい。また、いずれの工程も特に収率が問題となるものもなく、工程数も比較的少なく、好ましい方法であることがわかる。

#### (製造法4)

一般式(1)の化合物は、以下の方法によっても取得することができる。即ち、前述の一般式(10)の化合物と前述の一般式(9)のアミンを反応させ、得られた一般式(2a)の化合物の保護基を一括または段階的に除去することにより、一般式(1)の化合物を取得することができる。

一般式(10)の化合物と一般式(9)のアミンとのカップリング反応は、製造法3の一般式(10)の化合物と一般式(8)の化合物との反応と同様の条件で実施できる。

上記の合成経路において、一般式(9)の化合物はA'-OHから2工程で合成でき、結晶性が良好であり、濾過操作のみで、手間をかけることなく取得できる。さらに、一般式(10)の化合物との反応に使用することができ、コストや手間が省かれる、好ましい方法であることがわかる。また、この工程は特に収率が問題となるものもなく、工程数も比較的少なく、好ましい方法であることがわかる。

以上に開示された製造法1~4における共通中間体である一般式(6)で表される化合物のカルボニル基の不斉還元工程は特徴的であり、その還元体は有用な中間体である。

前述した通り、一般式(1)の化合物は、2つの異なる光学活性体として存在し得る。本発明に記載の方法はラセミ混合物、および必要ならば光学異性体も与え得る。上記で説明した反応は、関与する立体化学を変化させるものではない。2種の異性

体の混合物が得られた後に光学異性体を分離したい場合には、樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩として、分別晶析などの適当な方法により分離できる。分別晶析は、適当な溶媒、好ましくは低級アルコール（例えば、メタノール、エタノール、i-プロパノールおよびその混合物）を使用して行うことができる。各組の鏡像異性体は、ジアステレオマー塩の形成、光学活性カラムを使用するクロマトグラフィーあるいはその他の手段により純粋異性体に分離できる。出発原料の一方が光学的に活性である場合には、このようにして得られたジアステレオマーの混合物は、上記の手法により純粋異性体に分離される。この分離は、一般式（１）で表される化合物を用いて行っても良いが、一般式（１）の、上記各製造方法（１～４）の工程で得られる中間体アミノアルコール（２）、（２a）、（３）、（３a）の段階で行っても良い。光学活性の異性体に分離精製することによって、より高活性の異性体のみを使用するために、効果の向上あるいは副作用の解離などが可能であり、医薬として好ましい。

本発明における一般式（１）、（２）、（２a）、（３）および（３a）の化合物の塩には、公知の塩が挙げられ、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸二水素塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩や、あるいは樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩が含まれるが、医薬的に許容される塩が特に好ましい。一般式（１）、（２）、（２a）、（３）および（３a）の化合物からその塩となす場合には、メタノール、エタノールなどのアルコール類に溶解し、当量もしくは数倍量の酸成分を加えることにより、それらの酸付加塩を得ることができる。用いられる酸成分としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硫酸水素、リン酸二水素、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸などの医薬的に許容される鉱酸または有機酸を挙げることができる。

#### 〔実施例〕

以下の実施例により本発明をさらに説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

なお、薄層クロマトグラフィーは（TLC）は、precoated silic

a gel 60 F254 (Merck社製)を使用した。クロロホルム：メタノール (1 : 0~4 : 1)、クロロホルム：アセトン (1 : 0~10 : 1)、またはn-ヘキサン：酢酸エチル (1 : 0~1 : 10) により展開後、UV (254 nm) 照射、ニンヒドリンによる呈色により確認した。TLCのRf値は遊離アミンの値を示す。有機層を乾燥とは、無水硫酸マグネシウム或いは無水硫酸ナトリウムを使用した。カラムクロマトグラフィーは、silica gel 60 (230~400メッシュ; Merck社製)を使用した。核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定は、Gemini-300 (FT-NMR, Varian社製)を用いて実施した。マススペクトル (MS) はJEOL-JMS-SX102を用い、高速電子衝突マススペクトラム (FAB-MS) により測定した。融点は、溶融点測定装置BY-2 (矢澤科学 (株) 社製) で測定した。

〔参考例〕

N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミン  
(化合物9)の合成

N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミン (特開平9-249623号公報に記載の方法により合成) (20 g) のメタノール (500 ml) 溶液に、ベンズアルデヒド (9.38 g) を加え、室温で1時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、酸化白金 (1.00 g、和光純薬社製) を加えた後、常圧の水素雰囲気下、3時間攪拌した。反応系内をアルゴンで置換した後、ベンズアルデヒド (1.88 g) を加え、常圧の水素雰囲気下、さらに3時間攪拌した。アルゴン置換後、触媒を濾別し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をエタノールから再結晶し、減圧下で乾燥することにより、標記化合物を微黄色結晶 (25.2 g) として得た。Rf = 0.6 (クロロホルム：メタノール = 10 : 1)、MS : 317 (MH<sup>+</sup>)、

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; フリー体) : 2.30 (1H, s)、2.91 (2H, t, J = 5.8)、3.79 (2H, s)、4.11 (2H, t, J = 5.8)、6.77 (1H, dd, J = 8.5, 2.2)、6.96 (1H, d, J = 2.2)、7.10 (1H, m)、7.20-7.44 (7H, m)、7.92-8.00 (2H, m)、11.09 (1H, s)

〔中間体〕

N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミン  
(化合物9)の別途合成

A. 2-(2-ブロモエトキシ)カルバゾールの合成

2-ヒドロキシカルバゾール(30g、アルドリッチ社製)、炭酸カリウム(113.1g、関東化学社製)及び1,2-ジブロモエタン(211ml、東京化成社製)の2-ブタノン(165ml、和光純薬社製)の混合物を還流温度で28時間激しく攪拌した。水(1050ml)に反応液を一気に投入し、攪拌し、析出した結晶を濾取し、水(1L)で洗浄し、さらに2-プロパノール(250ml)で洗浄後、室温で減圧乾燥し、標記化合物(43.43g)を白色固体として得た。R<sub>f</sub>=0.51(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)、

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.82-3.85(2H, m)、4.36-4.43(2H, m)、6.80(1H, dd, J=8.5, 2.2)、6.99(1H, d, J=2.2)、7.11(1H, m)、7.29(1H, m)、7.42(1H, d, J=8.3)、7.98(1H, d, J=8.5)、8.00(1H, d, J=7.7)、11.13(1H, s)

B. N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミンの合成

上記A工程で得た化合物(80g)のベンジルアミン(270ml、東京化成社製)の混合物を内温100℃で4時間加熱攪拌した。水(2.3L)に反応液を一気に投入し、30分間攪拌後、析出した結晶を濾取した。結晶を水(1.5L)、2-プロパノール(1L)で洗浄し、室温で減圧乾燥後、標記化合物(76.5g)を取得した。R<sub>f</sub>=0.33(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)、

上記取得した化合物は、参考例の化合物とNMRが一致した。

〔実施例1〕

2-クロロ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]  
エタノン(化合物6:製造法1)の合成

A. 3'-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)アセトフェノンの合成

3'-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(文献(ラーセン(A. A. L arsen)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. C

hem) 10巻、462頁、1967年あるいはカイザー (C. Kaiser) ら、  
ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem) 7巻、4  
9頁、1974年) または特開平9-249623号公報 (WO97/25311公  
報) に記載の方法により調製) (227g) のジメチルホルムアミド (2.14L)  
の溶液に、炭酸カリウム (884g、和光純薬社製)、ベンジルブロマイド (254  
ml、和光純薬社製)、ヨウ化ナトリウム (176g、和光純薬社製) を加え、室温  
で12.2時間攪拌した。水 (10L) に反応液を移し、1時間攪拌する。析出した  
茶色の固体を濾取し、酢酸エチル (2L) で溶解後、減圧下濃縮し、熱時トルエンで  
溶解後、不溶物を濾別する (濾液1)。水層を酢酸エチル (8L) で抽出し、乾燥後  
濃縮する。濾液1と合一し、濃縮後、トルエン (500ml) とヘプタン (150ml)  
より晶析し、析出した固体を濾取し、ヘプタン (300ml x 3) で洗浄後、室  
温で減圧乾燥し、標記化合物 (281g) を薄黄色固体として得た。

Rf = 0.32 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.55 (3H, s)、2.98 (3H, s)、4.8  
9 (2H, s)、7.24-7.27 (5H, m)、7.38-7.48 (2H, m)、  
7.82-7.86 (2H, m)

B. 2-クロロ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェ  
ニル]エタノールの合成

上記A工程で取得した化合物 (1g) のジクロロメタン (1.65ml) とメタノ  
ール (0.53ml) の溶液に、室温で塩化スルフリル (0.46ml、和光純薬社  
製) のジクロロメタン (3.3ml) 溶液を1時間かけて滴下する。反応終了後、水  
(10ml) を加え、分液後、有機層を0.1N-NaOH水 (10ml x 3) で洗  
浄後乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシロカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル :  
ヘキサン = 1 : 2) で精製し、標記化合物 (987mg) を無色固体として得た。

Rf = 0.48 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.99 (3H, s)、4.62 (2H, s)、4.8  
9 (2H, s)、7.21-7.31 (5H, m)、7.43-7.54 (2H, m)、  
7.82-7.85 (2H, m)

[実施例2]

(R) - 2 - クロロ - 1 - [ 3 - ( N - ベンジル - N - メチルスルホニルアミノ ) フェニル ] エタノール ( 化合物 5 : 製造法 1 ) の合成

実施例 1 で合成した 2 - クロロ - 1 - [ 3 - ( N - ベンジル - N - メチルスルホニルアミノ ) フェニル ] エタノン ( 3. 38 g ) のギ酸 / トリエチルアミン溶液 [ ギ酸 / トリエチルアミンコンプレックス 5 : 2、FLUKA 社製 ] ( 5 ml ) 及びテトラヒドロフラン ( 5 ml ) 溶液に、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ ( J. Am. Chem. Soc. 118, 2521 ( 1996 ) ) の野依らの方法に従い合成した [ ( S, S ) - N - ( p - トルエンスルホニル ) - 1, 2 - ジフェニルエチレンジアミン ] ( p - シメン ) ルテニウム錯体 ( 63. 6 mg ) を加え室温で 4 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を酢酸エチル ( 30 ml ) と水 ( 30 ml ) を加え激しく攪拌後、分液後飽和食塩水 ( 30 ml ) で洗浄後、乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 3 ) で精製し、濃縮することにより標記化合物 ( 3. 51 g ) を得た。

R<sub>f</sub> = 0. 40 ( 酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1 )、

<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 2. 77 ( 1H, d, J = 3. 3 )、2. 95 ( 3H, s )、3. 52 ( 1H, dd, J = 11. 3, 8. 2 )、3. 64 ( 1H, dd, J = 11. 3, 3. 5 )、4. 82 - 4. 86 ( 3H, m )、7. 20 - 7. 36 ( 9H, m )

HPLC : 保持時間 ( R 体 : 62. 9 分 ( S 体 : 67. 7 分 ) ) ( カラム : CHIRALCEL OD-RH ( 商品名 ; ダイセル社製 ; 4. 6 mm ID × 150 mm )、溶媒 : 0. 1 MKPF<sub>6</sub> / アセトニトリル = 75 / 25、流速 : 0. 5 ml / min、検出波長 254 nm、40 °C )

### [ 実施例 3 ]

( R ) - 1 - [ 3 - ( N - ベンジル - N - メチルスルホニルアミノ ) フェニル ] オキシラン ( 化合物 4 : 製造法 1 ) の合成

実施例 2 の化合物 ( 1. 52 g ) のアセトン ( 15. 2 ml ) 溶液に、炭酸カリウム ( 1. 23 g ) を加え、還流温度で 5 時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチル ( 50 ml )、水 ( 50 ml ) を加え、分液した。水層から酢酸エチルで抽出し、先の有

機層と合一して、乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）で精製し、濃縮することにより標記化合物（700mg）を得た。メタノールで再結晶した。

mp 83.5–84.5°C、

Rf = 0.47（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）、MS : 304 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.67 (1H, dd, J = 5.5, 2.5), 2.94 (3H, s), 3.12 (1H, dd, J = 5.5, 4.1), 3.80 (1H, dd, J = 4.1, 2.5), 4.79–4.90 (2H, m), 7.16–7.32 (9H, m)

HPLC : 保持時間 (R体 : 92.9分 (S体 : 100.1分)) (カラム : CHIRALCEL OB-H (商品名 ; ダイセル社製 ; 4.6mm ID × 250mm)、溶媒 : ヘキサン/エタノール = 9/1、流速 : 0.5ml/min、検出波長 254nm、40°C)

#### 〔実施例4〕

(R) – 2 – [N' – ベンジル – N' – (2 – ヒドロキシエチル) アミノ] – 1 – [3 – (N – ベンジル – N – メチルスルホニルアミノ) フェニル] エタノール

(化合物3 : 製造法1) の合成

実施例3で取得した化合物 (6.4g) にN-ベンジルエタノールアミン (4.5ml、東京化成社製) を加え、100°Cで13時間加熱攪拌した。冷却後、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 2 : 98) で精製し、減圧下濃縮し、標記化合物 (9g) を白色アモルファスとして得た。

Rf = 0.35 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19)、MS : 456 (MH<sup>+</sup>)、<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.55 (1H, dd, J = 13.5, 9.3), 2.61–2.71 (2H, m), 2.76–2.86 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.54–3.72 (3H, m), 3.83 (1H, d, J = 13.5), 4.61 (1H, dd, J = 9.3, 3.9), 4.82 (2H, s), 7.10–7.37 (14H, m)

#### 〔実施例5〕

(R) – 2 – [N' – ベンジル – N' – [2 – (9H – カルバゾール – 2 – イルオキ



シ) エチル] アミノ] - 1 - [ 3 - ( N - ベンジル - N - メチルスルホニルアミノ )  
フェニル ] エタノール ( 化合物 2 : 製造法 1 ) の合成

実施例 4 で得た化合物 ( 4 g ) とトリフェニルホスフィン ( 2. 3 1 g、和光純薬社製 ) の脱水ジクロロメタン ( 5 8. 6 g ) 溶液に、 $-15^{\circ}\text{C}$  で N - ブロモスクシンイミド ( 1. 5 7 g、和光純薬社製 ) を加え、15 分間攪拌した ( 中間のブロム体の  $R_f = 0. 9 1$  ( メタノール : クロロホルム = 1 : 9 ) ) 。さらにテトラヒドロフラン ( 4 4 g ) 、2 - ヒドロキシカルバゾール ( 1. 6 1 g、アルドリッチ社製 ) 、2 N - NaOH ( 9. 5 g ) を加え室温で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチル ( 2 5 0 m l ) で溶解し、2 N - NaOH ( 2 5 0 m l x 2 ) さらに飽和食塩水で洗浄後、有機層を乾燥し減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1 0 ~ 1 : 1 ) で精製し、標記化合物 ( 2. 4 5 g ) を薄黄色アモルファスとして得た。  $R_f = 0. 2 6$  ( 酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1 )

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO- $d_6$  ) : 2. 6 5 - 2. 7 2 ( 2 H, m ) 、 2. 9 1 ( 2 H, m ) 、 3. 0 5 ( 3 H, s ) 、 3. 7 6 ( 2 H, b r. s ) 、 3. 9 5 - 4. 0 3 ( 2 H, m ) 、 4. 6 5 - 4. 7 3 ( 1 H, m ) 、 4. 8 2 ( 2 H, s ) 、 5. 1 5 ( 1 H, d,  $J = 3. 6$  ) 、 6. 7 2 ( 1 H, d d,  $J = 8. 5, 2. 2$  ) 、 6. 9 0 ( 1 H, d,  $J = 2. 2$  ) 、 7. 0 8 - 7. 3 7 ( 1 6 H, m ) 、 7. 4 2 ( 1 H, d,  $J = 8. 0$  ) 、 7. 9 5 ( 1 H, d,  $J = 8. 5$  ) 、 7. 9 9 ( 1 H, d,  $J = 7. 7$  ) 、 1 1. 0 8 ( 1 H, s )

#### [ 実施例 6 ]

( R ) - 2 - [ 2 - ( 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ ) エチルアミノ ] - 1 - [ 3 - ( メチルスルホニルアミノ ) フェニル ] エタノール・塩酸塩 ( 化合物 1 : 製造法 1 ) の合成

実施例 5 で取得した化合物 ( 1 0 g ) をテトラヒドロフラン ( 1 0 0 m l ) とメタノール ( 1 0 0 m l ) の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下で水酸化パラジウム - 炭素触媒 ( 1 g、ナカライテスク社製 ) を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去した。結晶を吸引濾取して、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒 ( 1 : 1 ) で洗浄した。次いで、結晶をメタノール ( 1

50 ml) に溶解し、0.1 N-塩酸-エタノールを加え塩酸塩とした後、析出した結晶を吸引濾取した。結晶を減圧下に加熱(40℃)乾燥することにより、標記化合物の塩酸塩(7.50 g)を白色結晶として得た。Rf = 0.3 (クロロホルム:メタノール = 10:1)、MS: 441 (MH<sup>+</sup>)

ここで取得した化合物が、公知(特開平9-249623号公報)の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLCの保持時間が一致することにより確認した。

#### [実施例7]

(±)-2-クロロ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール(化合物5:製造法1)の合成

実施例1の化合物(100 mg)のテトラヒドロフラン(0.5 ml)とメタノール(1 ml)の溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(15.7 mg、和光純薬社製)を加え、室温まで攪拌する。1 N-HCl(0.41 ml)を加え濃縮後、酢酸エチルと水を加え分液後、有機層を乾燥し減圧下濃縮して、標記化合物を得た。

#### [実施例8]

(±)-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]オキシラン(化合物4:製造法1)の合成

実施例3に記載の方法に準じて、実施例7の化合物(1 g)より、標記化合物を得た。実施例3の化合物とTLC、NMRが一致した。

#### [実施例9]

(±)-2-[N'-ベンジル-N'-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール

(化合物3:製造法1)の合成

実施例4に記載の方法に準じて、実施例8の化合物(1.2 g)より、標記化合物を得た。実施例4の化合物とTLC、NMRが一致した。

#### [実施例10]

(±)-2-[N'-ベンジル-N'-[2-(9H-ガルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール(化合物2:製造法1)の合成

実施例 5 に記載の方法に準じて、実施例 9 の化合物 (1.1 g) より、標記化合物を得た。実施例 5 の化合物と TLC, NMR が一致した。

〔実施例 11〕

(±)-2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[3-(メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール・塩酸塩 (化合物 1: 製造法 1) の合成

実施例 6 に記載の方法に準じて合成し、実施例 10 の化合物 (1 g) より、標記化合物を得た。

ここで取得した化合物が、公知 (特開平 9-249623 号公報) の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することにより確認した。

〔実施例 12〕

2-クロロ-1-[4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノン (化合物 6: 製造法 1) の合成

A. 4'-ベンジルオキシ-3'-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)アセトフェノンの合成

実施例 1 に記載の方法に準じて調製した 4'-ベンジルオキシ-3'-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (55 g) のジメチルホルムアミド (140 ml) の溶液に、炭酸カリウム (26.2 g、和光純薬社製)、ベンジルブロマイド (32.33 g、和光純薬社製)、ヨウ化ナトリウム (5.16 g、和光純薬社製) を加え、室温で 5 時間攪拌した。水 (250 ml) に反応液を攪拌しながら加え、酢酸エチル (501 ml) で洗い込み、20 分間攪拌する。析出した固体を濾取し、ヘプタン (215 ml) で洗浄後、さらに容器に結晶を移し、ヘプタン (125 ml) を入れ 20 分間攪拌する。結晶を濾取し、ヘプタン (125 ml) で洗浄後、50℃で減圧乾燥し、標記化合物 (67.9 g) を固体として得た。

R<sub>f</sub> = 0.47 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1)、

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.40 (3H, s)、2.87 (3H, s)、4.75 (2H, br. s)、5.18 (2H, s)、7.05 (1H, d, J = 8.7)、7.20-7.25 (5H, m)、7.39-7.46 (5H, m)、7.61 (1

H, d,  $J=2.1$ )、7.89 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$ )

B. 2-クロロ-1-[4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノールの合成

上記A工程で取得した化合物 (1 g) のジクロロメタン (1.26 ml) とメタノール (0.4 ml) の溶液に、室温で塩化スルフリル (0.35 ml、和光純薬社製) のジクロロメタン (6 ml) 溶液を1時間かけて滴下する。反応終了後、水 (5 ml) を加え、分液後、有機層を0.1N-NaOH水 (5 ml x 3) で洗浄後乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2) で精製し、標記化合物 (1.05 g) を薄茶色固体として得た。

Rf = 0.53 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.88 (3H, s)、4.46 (2H, s)、4.75 (2H, br.)、5.20 (2H, s)、7.09 (1H, d,  $J=8.8$ )、7.20-7.26 (5H, m)、7.41-7.46 (5H, m)、7.59 (1H, d,  $J=2.5$ )、7.92 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5$ )

[実施例13]

(R)-2-クロロ-1-[4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール (化合物5:製造法1) の合成

実施例2に記載の方法に準じて、実施例12で合成した2-クロロ-1-[4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール (222 mg) のギ酸/トリエチルアミン溶液 (0.5 ml) 及びテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、[(S, S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体 (3.2 mg) を加え室温で8.5時間攪拌した。

反応終了後、反応液を酢酸エチル (5 ml) と水 (5 ml) を加え激しく攪拌後、分液後飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) で精製し、濃縮することにより標記化合物 (222 mg) を得た。

Rf = 0.42 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.83 (3H, s)、2.96 (1H, br. s)、

3.35-3.45 (2H, m)、4.60-4.65 (1H, m)、4.72 (2H, br.)、5.10 (2H, s)、6.97-7.00 (2H, m)、7.17-7.27 (6H, m)、7.37-7.43 (5H, m)

HPLC: 保持時間 (R体: 11.0分 (S体: 13.2分)) (カラム: CHIRALPAK AD (商品名; ダイセル社製; 4.6mm ID×250mm)、溶媒: ヘキサン/エタノール=1/1、流速: 0.5ml/min、検出波長 254nm、室温)

#### [実施例14]

(R)-1-[4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]オキシラン (化合物4: 製造法1) の合成

実施例3に記載の方法に準じて、実施例13の化合物 (2g) より、標記化合物を得た。

Rf=0.33 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)、

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.61 (1H, dd, J=5.5, 2.5)、2.85 (3H, s)、3.03 (1H, dd, J=5.5, 4.0)、3.68 (1H, dd, J=4.0, 2.5)、4.73 (2H, br.)、5.12 (2H, s)、6.98 (1H, d, J=8.5)、7.02 (1H, d, J=2.2)、7.13 (1H, dd, J=8.5, 2.2)、7.20-7.25 (5H, m)、7.38-7.45 (5H, m)

HPLC: 保持時間 (R体: 16.2分 (S体: 22.1分)) (カラム: CHIRALPAK AD (商品名; ダイセル社製; 4.6mm ID×250mm)、溶媒: ヘキサン/エタノール=1/1、流速: 0.5ml/min、検出波長 254nm、22℃)

#### [実施例15]

(±)-2-クロロ-1-[4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール (化合物5: 製造法1) の合成

実施例12の化合物 (204mg) の脱水ジクロロメタン (5ml) の溶液に、室温で1Mボラン・ジメチルスルフィドのジクロロメタン溶液 (2ml、アルドリッチ社製) を加え、20分間攪拌する。反応終了後、氷冷下2N-HCl (5ml)、メ

タノール (1 ml) を加え、ジクロロメタン (10 ml) を加え分液後、有機層を乾燥し減圧下濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で精製し、標記化合物 (137 mg) を無色固体として得た。

〔実施例 16〕

(±) - 1 - [4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル] オキシラン (化合物 4 : 製造法 1) の合成

実施例 3 に記載の方法に準じて、実施例 15 の化合物 (1.85 g) より標記化合物を得た。実施例 14 の化合物の TLC、NMR と一致した。

〔実施例 17〕

(R) - 2 - [N' - ベンジル - N' - (2-ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - [4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル] エタノール (化合物 3 : 製造法 1) の合成

実施例 14 の方法で取得した化合物 (6.83 g) に N-ベンジルエタノールアミン (3.6 ml、東京化成社製) を加え、100℃で24時間加熱攪拌した。冷却後、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2 ~ 1 / 1) で精製し、減圧下濃縮し、標記化合物と異性体の混合物 (3.3 : 1) (5.78 g) を黄白色アモルファスとして得た。

R<sub>f</sub> = 0.51 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9)、

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.45-2.64 (2H, m)、2.70-2.81 (1H, m)、2.85 (2.3H, s)、2.89 (0.7H, s)、3.46-3.64 (4H, m)、3.71-3.83 (1.2H, m)、4.45-4.51 (0.8H, m)、4.74 (2H, br.)、5.10 (1.5H, s)、5.15 (0.5H, s)、6.94-7.06 (2H, m)、7.18-7.48 (16H, m)

〔実施例 18〕

(R) - 2 - [N' - ベンジル - N' - [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ] - 1 - [4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル] エタノール (化合物 2 : 製造法 1) の合成

実施例 17 で得た化合物 (12.39 g) とトリフェニルホスフィン (6.96 g、

和光純薬社製)の脱水ジクロロメタン(221ml)溶液に、 $-18^{\circ}\text{C}$ で四臭化炭素(10.99g、和光純薬社製)を加え、30分間攪拌した(中間のプロム体の $R_f=0.58$ (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1))。さらにテトラヒドロフラン(221ml)、2-ヒドロキシカルバゾール(4.05g、アルドリッチ社製)、2N-NaOH(22.1ml)を加え室温で20時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去し、酢酸エチル(170ml)で溶解し、2N-NaOH(50ml x 3)さらに飽和食塩水で洗浄後、有機層を乾燥し減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10~1:2)で精製し、標記化合物(11.75g)を薄黄色アモルファスとして得た。

$R_f=0.30$ (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 2.50-2.53(2H, m)、2.81-2.89(2H, m)、2.94(3H, s)、3.72(2H, br. s)、3.96(2H, m)、4.50-4.58(1H, m)、4.70(2H, br. s)、4.96(1H, d,  $J=3.9$ )、5.10(2H, s)、6.71(1H, dd,  $J=8.4, 2.2$ )、6.90(1H, d,  $J=2.2$ )、7.01(1H, d,  $J=8.4$ )、7.04(1H, d,  $J=2.4$ )、7.07-7.48(19H, m)、7.94(1H, d,  $J=8.4$ )、7.96(1H, d)、11.06(1H, s)

#### [実施例19]

(R)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[4-ヒドロキシ-3-(メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール・塩酸塩(化合物1:製造法1)の合成

実施例18の化合物(2g)のテトラヒドロフラン(45ml)、メタノール(45ml)の溶液に、10%パラジウム/炭素(413mg、メルク社製)を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応終了後、濾過しテトラヒドロフラン:メタノール(1:1)(50ml)で洗浄し、濾液に酢酸エチル(350ml)続いて0.1N-HCl-エタノール溶液(30ml、東京化成社製)を加え攪拌後析出した結晶を濾取し、 $55^{\circ}\text{C}$ で減圧乾燥し、標記化合物(992mg)を白色結晶として得た。

$R_f=0.31$ (10%アンモニア水含有メタノール:クロロホルム=1:5)

ここで取得した化合物が、公知(特開平9-249623号公報)の方法に従い取

得した標記化合物と一致することを、HPLCの保持時間が一致することにより確認した。

〔実施例20〕

2-クロロ-1-[4-クロロ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノン(化合物6:製造法1)の合成

A. 4'-クロロ-3'-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)アセトフェノンの合成

実施例1に記載の方法に準じて調製した、4'-クロロ-3'-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(28.43g)のジメチルホルムアミド(50ml)の溶液に、炭酸カリウム(31.7g、関東化学社製)、ベンジルブロマイド(21.6g、和光純薬社製)を加え、室温で24時間撹拌した。水(200ml)、酢酸エチル(200ml)、ヘプタン(50ml)を加え激しく撹拌した。分液後、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合一し、水洗、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4~3:7)で精製し、標記化合物(27.63g)を薄黄色油状物として得た。  
Rf=0.44(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.40 (3H, s)、3.08 (3H, s)、4.58 (1H, br.)、5.09 (1H, br.)、7.20-7.30 (5H, m)、7.53 (1H, d, J=8.2)、7.56 (1H, d, J=2.2)、7.82 (1H, dd, J=8.2, 2.2)

B. 2-クロロ-1-[4-クロロ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノンの合成

上記A工程で取得した化合物(1g)のジクロロメタン(1.54ml)とメタノール(0.5ml)の溶液に、室温で塩化スルフリル(0.43ml、和光純薬社製)のジクロロメタン(0.65ml)溶液を1時間かけて滴下する。反応終了後、水(5ml)を加え、分液後、有機層を0.1N-NaOH水(10ml x 3)で洗浄後乾燥し、減圧下濃縮し、標記化合物(1.19g)を得た。

Rf=0.63(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.09 (3H, s)、4.44 (2H, s)、4.5



5 (1H, br.), 5.15 (1H, br.), 7.20–7.30 (5H, m), 7.55 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.2$ ), 7.85 (1H, dd,  $J=8.2, 2.2$ )

〔実施例 21〕

(R)-2-クロロ-1-[4-クロロ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール (化合物 5 : 製造法 1) の合成

実施例 2 に記載の方法に準じて、実施例 20 で合成した 2-クロロ-1-[4-クロロ-3-(メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール (227 mg) のギ酸／トリエチルアミン溶液 (0.5 ml) 及びテトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液に、[(S, S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体 (3.9 mg) を加え室温で 40 分間攪拌した。

反応終了後、反応液を酢酸エチル (5 ml) と水 (5 ml) を加え激しく攪拌後、分液後飽和食塩水で洗浄後、有機層を乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で精製し、濃縮することにより標記化合物 (181 mg) を得た。

$R_f = 0.48$  (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.89 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.32–3.50 (2H, m), 4.52 (1H, br.), 4.66–4.71 (1H, m), 5.07 (1H, br.), 6.95–7.04 (1H, m), 7.17–7.27 (6H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.2$ )

HPLC : 保持時間 (R 体 : 20.6 分 (S 体 : 18.4 分)) (カラム : CHIRALPAK AS (商品名 ; ダイセル社製 ; 4.6 mm ID × 250 mm)、溶媒 : n-ヘキサン / エタノール = 85 / 15、流速 : 0.5 ml/min、検出波長 254 nm、40℃)

〔実施例 22〕

(±)-2-クロロ-1-[4-クロロ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール (化合物 5 : 製造法 1) の合成

実施例 20 の化合物 (181 mg) の脱水ジクロロメタン (5 ml) の溶液に、室温で 1 M ボラン・ジメチルスルフィドのジクロロメタン溶液 (1 ml、アルドリッチ

社製)を加え、20分間攪拌する。反応終了後、水を加えて攪拌し分液後、有機層を乾燥し減圧下濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)で精製し、標記化合物(109mg)を得た。

〔実施例23〕

(R)-2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[3-(メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール(化合物1:製造法2)の合成

実施例3で取得した化合物(9.58g)と中間体(10g)の2-プロパノール(70ml)の混合物を内温80℃で29.5時間加熱攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、ジベンジル体(21g)を薄黄色アモルファスとして得た。

得られた上記化合物は実施例5の化合物とTLCのR<sub>f</sub>値が一致した。

さらに、得られたジベンジル体(21g)のエタノール(1075ml)溶液に10%Pd/C(627mg、メルク社製)を加え、水素雰囲気下内温約80℃で4時間加温した。冷却後、テトラヒドロフラン(516ml)を加え、濾過し、濾液を減圧下濃縮し、標記化合物(13.12g)を取得した。

R<sub>f</sub>=0.13(メタノール:クロロホルム=1:9)、

ここで取得した化合物が、公知(特開平9-249623号公報)の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLCの保持時間が一致することにより確認した。

〔実施例24〕

(R)-[5-[2-(ヨード-1-トリエチルシリルオキシ)エチル]-2-ベンジルオキシフェニル](メチルスルホニル)ベンジルアミン(化合物10:製造法3)の合成

実施例13の化合物(4.46g)のアセトン(120ml)溶液に、ヨウ化ナトリウム(48g、和光純薬社製)を加え、72時間加熱還流した。冷却後、不溶物を濾過後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を乾燥後減圧下溶媒を留去し、ヨード体(4.95g)を得た。

R<sub>f</sub>:0.46(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>):2.57(1H, br.)、2.85(3H, s)、3.

1.5 (1H, dd, J=10.2, 8.2)、3.23 (1H, dd, J=10.2, 4.1)、4.58 (1H, dd, J=8.2, 4.1)、4.73 (2H, br.)、5.12 (2H, s)、6.98 (1H, s)、7.00 (1H, d, J=8.6)、7.16-7.29 (6H, m)、7.37-7.45 (5H, m)

上記で得られたヨード体 (4.8 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液にイミダゾール (1.61 g、東京化成社製) およびジメチルアミノピリジン (92 mg、東京化成社製) を加え、室温で塩化トリエチルシラン (1.94 g、信越化学社製) を加え、40分間攪拌した。酢酸エチル (60 ml)、ヘプタン (20 ml) で希釈し、水 (30 ml)、2%硫酸銅溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、ついで飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄し、有機層を乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10) で精製し、標記化合物 (5.1 g) を得た。酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶した。m. p. 110~111°C

Rf: 0.77 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.40-0.50 (6H, m)、0.83 (9H, t, J=7.7)、2.86 (3H, s)、3.11-3.16 (2H, m)、4.53-4.59 (1H, m)、4.74 (2H, br.)、5.12 (2H, s)、6.98 (1H, d, J=8.5)、6.98 (1H, d, J=2.2)、7.18-7.24 (6H, m)、7.38-7.45 (5H, m)

#### [実施例 25]

(±) - [5 - [(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシ) エチル] - 2-ベンジルオキシフェニル] (メチルスルホニル) ベンジルアミン (化合物 10: 製造法 3) の合成

実施例 15 の化合物 (10.47 g) を使用する以外はすべて実施例 24 に記載の方法に準じて合成することにより、標記化合物 (9.86 g) を得た。

#### [実施例 26]

(R) - [5 - [2 - [N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] - 1-トリエチルシリルオキシ) エチル] - 2-ベンジルオキシフェニル] (メチルスルホニル) ベンジルアミン (化合物 10: 製造法 3) の合成

実施例 24 で取得した化合物 (10 g) に N-ベンジルエタノールアミン (5.9 ml、東京化成社製) を加え、100℃で15時間加熱撹拌した。冷却後、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1) で精製し、減圧下濃縮し、標記化合物 (8.8 g) を黄白色アモルファスとして得た。

Rf = 0.69 (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1)、

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.28-0.38 (6H, m)、0.76 (9H, t, J=7.7)、2.43-2.60 (3H, m)、2.68 (1H, dd, J=13.4, 6.3)、2.86 (3H, s)、3.35 (2H, m)、3.54-3.65 (2H, m)、4.30-4.37 (1H, m)、4.6-4.9 (2H, m)、5.12 (2H, s)、6.95 (1H, d, J=8.5)、7.12-7.28 (12H, m)、7.38-7.46 (5H, m)

#### [実施例 27]

(R) - [5 - [2 - [N-ベンジル-N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ] - 1-トリエチルシリルオキシ) エチル] - 2-ベンジルオキシフェニル] (メチルスルホニル) ベンジルアミン (化合物 10：製造法 3) の合成

実施例 26 で得た化合物 (8.8 g) とトリフェニルホスフィン (4.25 g、和光純薬社製) の脱水ジクロロメタン (70 ml) 溶液に、-20℃で四臭化炭素 (6.72 g、和光純薬社製) を加え、20分間撹拌した (中間のブロム体の Rf = 0.80 (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1))。さらにテトラヒドロフラン (70 ml)、2-ヒドロキシカルバゾール (2.47 g、アルドリッチ社製)、2N-NaOH (13.5 ml) を加え室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下溶媒を留去し、トルエン (130 ml) で溶解し、2N-NaOH (20 ml x 3)、さらに飽和食塩水で洗浄後、有機層を乾燥し減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：10~1：3) で精製し、標記化合物 (7.42 g) を薄黄色アモルファスとして得た。Rf = 0.30 (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：4)、

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.26-0.42 (6H, m)、0.76 (9H, t, J=7.7)、2.67-2.90 (4H, m)、2.86 (3H, s)、3.65

- 3.84 (4H, m)、4.46 (1H, m)、4.60-4.86 (2H, m)、4.94 (2H, s)、6.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.2$ )、6.80 (1H, d,  $J=8.7$ )、6.84 (1H, br. s)、7.04-7.42 (20H, m)、7.87 (1H, d,  $J=8.4$ )、7.95 (1H, d,  $J=7.5$ )、8.37 (1H, br. s)

#### [実施例 28]

(R)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-ヒドロキシ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-1-エタノール・塩酸塩(化合物1:製造法3)の合成

実施例 27 の化合物 (7.42 g) の脱水テトラヒドロフラン (109 ml) の溶液に、酢酸 (2.17 ml) 続いてテトラブチルアンモニウムフロリド (21.7 ml、アルドリッチ社製) を加え、室温で 6 時間攪拌した。酢酸エチル (120 ml) で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液 (12.5 g/120 ml)、飽和食塩水で洗浄し、有機層を乾燥後減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (6.54 g) を黄色アモルフラスとして得た。Rf=0.68 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) ここで取得した化合物は、実施例 18 の化合物と TLC、NMR が一致した。

上記化合物 (450 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml)、メタノール (20 ml) の溶液に、20%水酸化パラジウム/炭素 (571 mg、エヌイーケムキャット社製) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、濾過しテトラヒドロフラン:メタノール (1:1) (9 ml) で洗浄し、濾液に 0.1N-HCl-1-エタノール溶液 (6.8 ml、東京化成社製) を加え攪拌後析出した結晶を濾取し、50℃で減圧乾燥し、標記化合物 (155 mg) を白色固体として得た。

ここで取得した化合物が、公知(特開平 9-249623 号公報)の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することにより確認した。

#### [実施例 29]

(R)-[3-[(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシ)エチル]フェニル](メチルスルホニル)ベンジルアミン(化合物10:製造法3)の合成

実施例 2 の化合物 (3.39 g) のアセトン (120 ml) 溶液に、ヨウ化ナトリ

ウム (48 g、和光純薬社製) を加え、72 時間加熱還流した。冷却後、不溶物を濾過後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を乾燥後減圧下溶媒を留去し、ヨード体 (4.05 g) を得た。

Rf : 0.45 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.59 (1H, d)、2.95 (3H, s)、3.24-3.30 (1H, m)、3.38-3.42 (1H, m)、4.71-4.76 (1H, m)、4.85 (2H, s)、7.19-7.35 (9H, m)

上記で得られたヨード体 (4 g) のジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液にイミダゾール (2.04 g、東京化成社製) およびジメチルアミノピリジン (11 mg、東京化成社製) を加え、室温で塩化トリエチルシラン (1.8 g、信越化学社製) を加え、40 分間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、2% 硫酸銅溶液、水、ついで飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 9) で精製し、標記化合物 (4.45 g) を得た。

Rf : 0.84 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.46 (6H, m)、0.86 (9H, t,  $J=7.7$ )、2.95 (3H, s)、3.24 (2H, d,  $J=5.8$ )、4.67 (1H, t,  $J=5.8$ )、4.80-4.91 (2H, m)、7.18-7.31 (9H, m)

### 〔実施例 30〕

(R) - 2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ-1 - (4-ヒドロキシ-3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-1-エタノール (化合物 1 : 製造法 4) の合成

実施例 24 の化合物 (163 mg)、中間体 (395 mg) の脱水ジメチルアセトアミド (0.5 ml) 溶液を 70°C で 24 時間攪拌した。酢酸エチルで 12 ml くらいに希釈し、析出した沈殿を濾取 (中間体) し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1 回目 : クロロホルム、2 回目 : 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 5) で精製し、(R) - [5 - [2 - [N-ベンジル-N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ] - 1-トリエチルシリルオキシ)

エチル] - 2 - ベンジルオキシフェニル] (メチルスルホニル) ベンジルアミン (163 mg) を得た。ここで、取得した化合物は実施例 27 で取得した化合物と TLC、NMR が一致した。

さらに、実施例 28 に記載の方法で、上記で取得した化合物を脱保護し、標記化合物を得た。

ここで取得した化合物が、公知 (特開平 9 - 249623 号公報) の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することにより確認した。

### 〔実施例 31〕

(R) - 2 - [N - [2 - (6 - ヒドロキシ - 9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ)]エチル] アミノ - 1 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノール・塩酸塩 (製造法 1) の合成

#### 工程 A : 2 - メトキシ - 6 - ヒドロキシカルバゾールの合成

2 - ニトロ - 4 - メトキシアニリン (16.8 g) を水 (30 ml) および濃塩酸 (160 ml) を加え、室温で 20 分攪拌後 70℃ で 75 分攪拌した。反応液を氷冷し、5℃ を越えないように亜硝酸ナトリウム (11.5 g) の水溶液 (30 ml) を滴下した。滴下後 10℃ に保ち 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ物を水 (50 ml) で洗浄した。ろ液を氷冷し、これに炭酸水素ナトリウム (123 g)、1, 4 - ベンゾキノン (12.3 g) を混合した水溶液 (120 ml) を 1 時間かけて滴下した。滴下後氷冷のまま 4 時間攪拌し反応液をろ過した。結晶を水洗後乾燥した。得られた結晶をメタノール (200 ml) と酢酸 (20 ml) に溶かし、これに 10% パラジウム / カーボン (1.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ物をメタノール (30 ml) で洗浄した。ろ液に氷冷下濃アンモニア水 (50 ml) を 5 分かけて滴下し、滴下後室温に戻して 12 時間攪拌した。反応液をろ過し、結晶を水洗後真空下に乾燥した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 0 / 1) で精製し標記化合物 (2.71 g) を得た。R<sub>f</sub> = 0.38 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1)、<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.82 (3H, s), 6.68 (1H, dd, J = 2.2, 8.5), 6.77 (1H, dd, J = 2.2, 8.5), 6.88 (1

H, d,  $J=2.2$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8.5$ ), 7.30 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.5$ ), 8.82 (1H, br), 10.73 (1H, br)

#### 工程B：2-メトキシ-6-ベンジルオキシカルバゾールの合成

工程Aで合成した化合物 (3.90 g) をアセトン (90 ml) およびDMF (6 ml) に溶かし、これに炭酸カリウム (10.1 g) およびベンジルブロミド (3.12 g) を加え、室温で25時間攪拌した。ベンジルブロミド (1.56 g) を加え、更に室温で24時間攪拌した。反応液に水 (500 ml) を加え、析出した結晶をろ取した。ろ物を水洗後、真空下に乾燥した。得られた粗生成物を酢酸エチル (40 ml) に加え、10分攪拌後結晶をろ取した。結晶を真空下に乾燥することで標記化合物 (3.28 g) を得た。  $R_f=0.66$  (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1)、

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 3.83 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.73 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.92 (1H, d,  $J=2.2$ ), 6.99 (1H, dd,  $J=2.5, 8.5$ ), 7.30-7.43 (4H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.92 (1H, d,  $J=8.5$ ), 10.90 (1H, br.)

#### 工程C：2-ヒドロキシ-6-ベンジルオキシカルバゾールの合成

工程Bで取得した化合物 (5.93 g) をDMSO (110 ml) に溶かし、これにシアン化ナトリウム (5.75 g) を加え、170℃で7時間攪拌した。反応液に水 (150 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し標記化合物を2-メトキシ-6-ヒドロキシカルバゾールとの1：1混合物として (1.24 g) 得た。  $R_f=0.69$  (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1)、以下は2-ヒドロキシ-6-ベンジルオキシカルバゾールのスペクトルである。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 5.15 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=2.2, 8.2$ ), 6.76 (1H, d,  $J=2.5$ ), 6.95 (1H, dd,  $J=2.5, 8.5$ ), 7.26 (1H, d,  $J=8.5$ ), 7.32-7.43 (3H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J=2.5$ ),



7. 80 (1H, d, J = 8. 2), 9. 35 (1H, br), 10. 72 (1H, br)

工程D: (R) - 2 - [N-ベンジル-N- [2- (6-ベンジルオキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ-1- [3- (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)] フェニルエタノールの合成

実施例9の化合物 (5. 3 g) とトリフェニルホスフィン (2. 98 g、和光純薬社製) の脱水ジクロロメタン (100 ml) 溶液に、-15℃でN-ブロモスクシンイミド (2. 04 g、東京化成社製) を加え、10分間攪拌した (ブロム体のRf = 0. 91 (メタノール: クロロホルム = 1: 9))。反応終了後、シリカゲルカラムにて精製 (n-ヘキサン/酢エチ = 4/1 ~ 2/1) し濃縮した。

工程Cで取得した2-ヒドロキシ-6-ベンジルオキシカルバゾールと2-メトキシ-6-ヒドロキシカルバゾールの1: 1混合物 (1. 0 g) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶かし、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液 (3. 45 ml) を室温で加えた。これにあらかじめ調製しておいた上記ブロム体のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液を一度に加え、室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。残渣を酢酸エチルに溶かし、2規定水酸化ナトリウム水溶液、水の順に洗浄後乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 1/1) で精製し標記化合物と副生物 ((R) - 2 - [N-ベンジル-N- [2- (2-メトキシ-9H-カルバゾール-6-イルオキシ)] エチル] アミノ-1- [3- (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)] フェニルエタノール) の1: 1混合物 (2. 71 g) を得た。

工程E: (R) - 2 - [N- [2- (6-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ-1- (3-メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノール・塩酸塩の合成

(R) - 2 - [N-ベンジル-N- [2- (6-ベンジルオキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ-1- [3- (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)] フェニルエタノールと前記の副生物の混合物 2. 4 g をテトラヒドロフラン (35 ml) とメタノール (35 ml) の混合溶媒に溶かし、酢酸 (2. 4 ml) を加えた、アルゴン雰囲気下に20%水酸化パラジウム/カーボン (1. 2

g)を加え、水素置換後15時間攪拌した。触媒をろ過、洗浄しろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=19/1~8/1)で精製した。標記化合物のフリー体を含む留分にアルコール性0.5規定塩酸(3.9ml)を加えて濃縮し析出した結晶をろ取し、冷メタノールで洗浄後乾燥し標記化合物(370mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.00 (3H, s), 3.05-3.53 (4H, m), 4.33-4.42 (2H, m), 5.02 (1H, d, J=9.9), 6.27 (1H, br), 6.75 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.80 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.95 (1H, d, J=2.2), 7.13-7.24 (3H, m), 7.31-7.39 (3H, m), 7.88 (1H, d, J=8.5), 8.88 (1H, br), 8.99 (1H, br), 9.24 (1H, br), 9.86 (1H, br), 10.85 (1H, br)

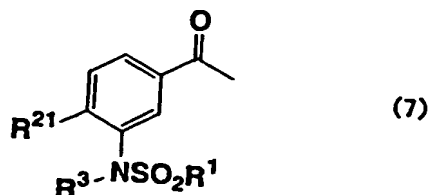
本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

#### 産業上の利用可能性

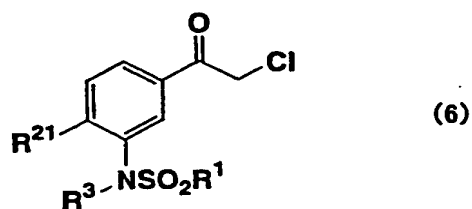
本発明によれば、糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に有用な三環性アミノアルコール誘導体またはその塩の新規な製造法、およびその製造法において有用な中間体が提供される。

## 請求の範囲

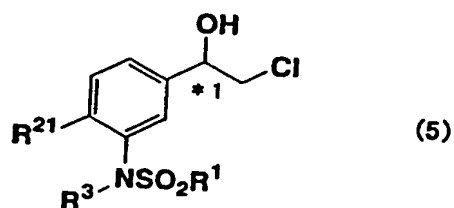
## 1. 一般式 (7)



[式中、 $R^1$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子または保護化された水酸基を示す。 $R^3$ は、アミノ基の保護基を示す。]で表される化合物を塩素化して、一般式 (6)

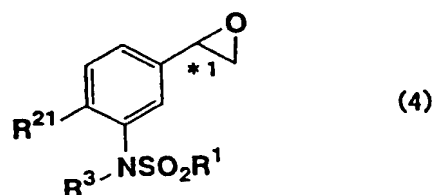


[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ および $R^3$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される化合物を生成せしめ、さらに還元して、一般式 (5)



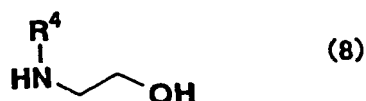
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ および $R^3$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表されるクロロヒドリンを生成せしめ、

(i) アルカリで処理して、一般式 (4)

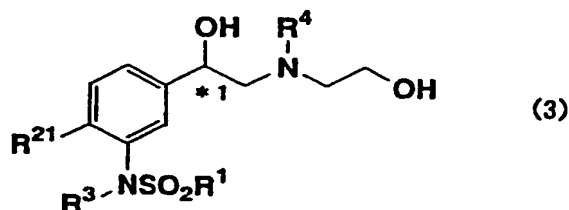


[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるエポキシ体を生成せしめ、次いで

(i a) 該一般式(4)で表されるエポキシ体と、一般式(8)

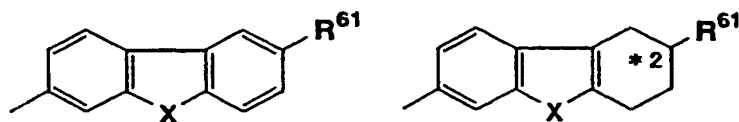


[式中、 $R^4$ は、アミノ基の保護基を示す。]で表される化合物とを反応させ、一般式(3)

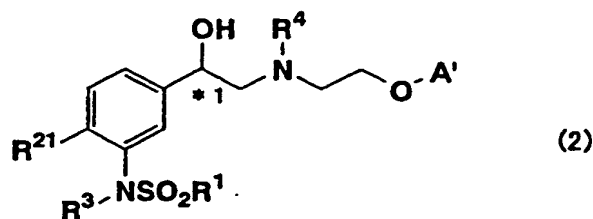


[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるジアルコールを生成せしめて、該一級アルコールを臭素化、さらに引き続いて $A' - OH$

[ $A'$  は、下記置換基

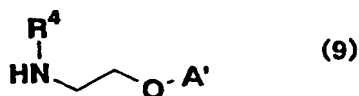


(式中、 $X$ は、 $NH$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{61}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^{61}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物と反応せしめ、一般式(2)



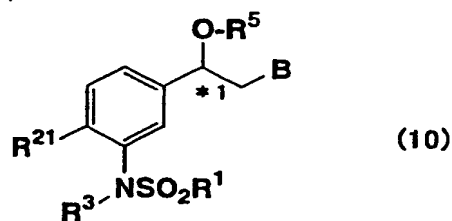
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A'$  および\*1 は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表されるアミノアルコールを生成せしめるか、

(i b) 前述の一般式 (4) で表される化合物に、一般式 (9)



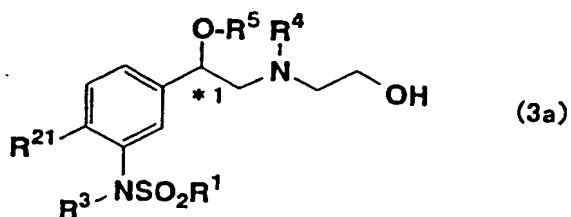
[式中、 $R^4$ および $A'$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表される化合物を反応せしめ、一般式 (2) の化合物を生成せしめるか、あるいは、

(i i) 前述の一般式 (5) で表される化合物の水酸基を保護基 $R^5$ で保護するか、あるいは一般式 (5) の化合物をハロゲン化した後に、水酸基を保護基 $R^5$ で保護して、一般式 (10)

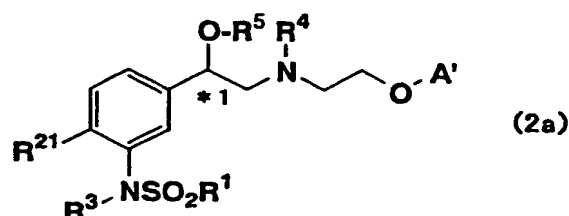


[式中、 $R^5$ は水酸基の保護基を示し、 $B$ はハロゲン原子を示す。 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ および\*1 は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表される化合物を生成せしめ、

(i i a) 次いで該一般式 (10) で表される化合物と前述の一般式 (8) の化合物とを反応せしめ、一般式 (3 a)

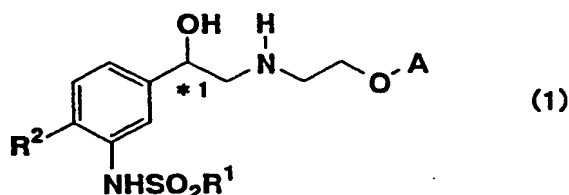


[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアルコールを生成せしめ、該アルコールを臭素化、さらに引き続いて前述の $A'-OH$ の化合物と反応せしめ、一般式(2a)

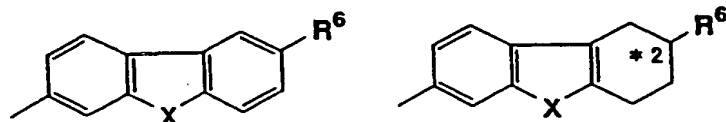


[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアミノアルコールを生成せしめるか、あるいは

(ii b) 上述の一般式(10)の化合物と、前述の一般式(9)の化合物を反応せしめ、一般式(2a)のアミノアルコールを生成せしめ、かくして得られた一般式(2)または一般式(2a)の化合物を一括あるいは段階的に保護基を脱保護することにより、一般式(1)



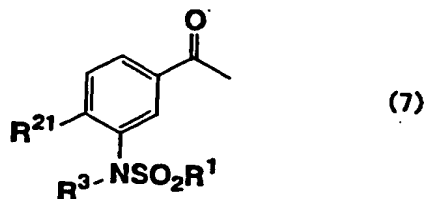
[式中、 $R^1$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。 $R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す。 $A$ は下記置換基



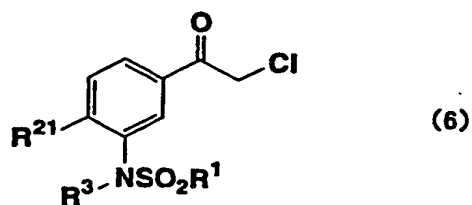
(式中、 $X$ は、 $NH$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^6$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^6$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物を生成せしめることを特徴とする一般

式(1)で表される化合物の製造法。

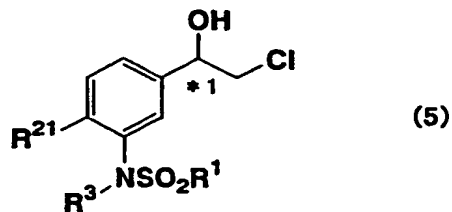
2. 一般式(7)



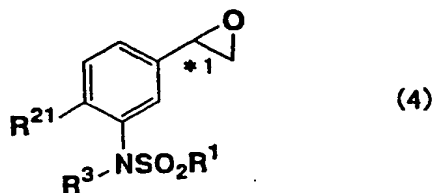
[式中、 $R^1$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子または保護化された水酸基を示す。 $R^3$ は、アミノ基の保護基を示す。]で表される化合物を塩素化して、一般式(6)



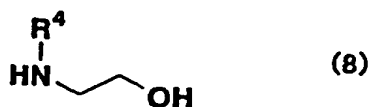
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ および $R^3$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される化合物を生成せしめ、さらに還元して、一般式(5)



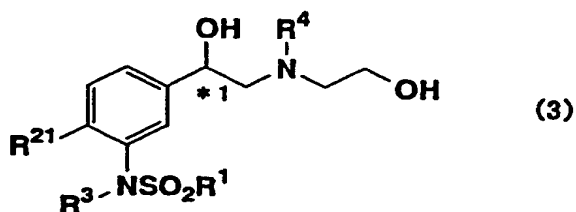
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ および $R^3$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表されるクロロヒドリンを生成せしめ、次いでアルカリで処理して、一般式(4)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるエポキシ体を生成せしめ、次いで一般式(8)

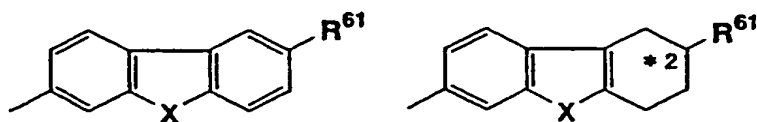


[式中、 $R^4$ は、アミノ基の保護基を示す。]で表される化合物と反応させ、一般式(3)



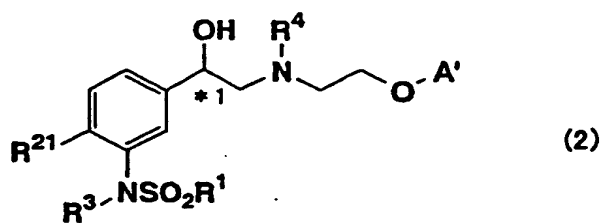
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるジアルコールを生成せしめて、該一級アルコールを臭素化、さらに引き続いて $\text{A}'-\text{OH}$

[ $\text{A}'$ は、下記置換基

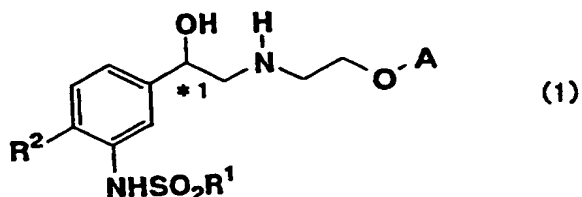


(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^{61}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^{61}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物と反応せしめ、一般式(2)

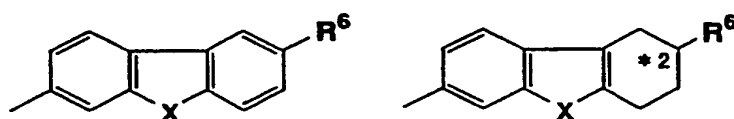




[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A'$  および \* 1 は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表されるアミノアルコールを生成せしめて、一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式 (1)



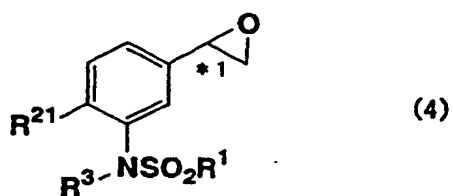
[式中、 $R^1$  および \* 1 は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。 $R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す。 $A$  は下記置換基



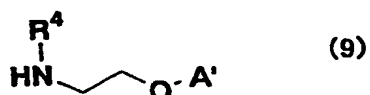
(式中、 $X$  は、 $NH$ 、 $O$  または  $S$  を示し、 $R^6$  は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\* 2 は  $R^6$  が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。) のいずれかを示す。] で表される化合物を生成せしめることを特徴とする一般式 (1) で表される化合物の製造法。

3. 請求項 1 および 2 における、一般式 (6) の化合物を還元して一般式のクロロヒドリンとなす工程において、一般式 (6) の化合物を不斉還元することを特徴とし、一般式 (5) のクロロヒドリンおよび一般式 (1) で表される化合物がいずれか一方の光学異性体であることを特徴とする請求項 1 および 2 に記載の製造法。

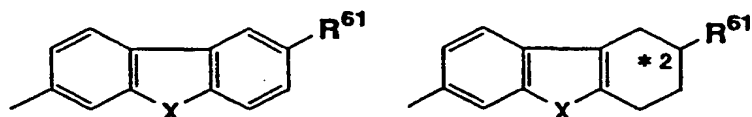
4. 一般式 (4)



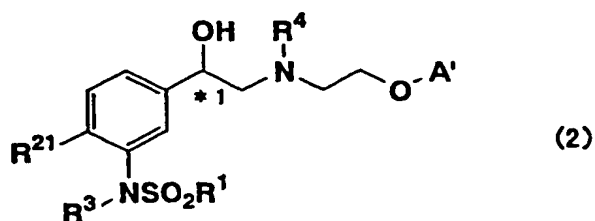
[式中、 $R^1$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子または保護化された水酸基を示す。 $R^3$ は、アミノ基の保護基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表されるエポキシ体と一般式(9)



[式中、 $R^4$ は、アミノ基の保護基を示し、 $A'$ は、下記置換基

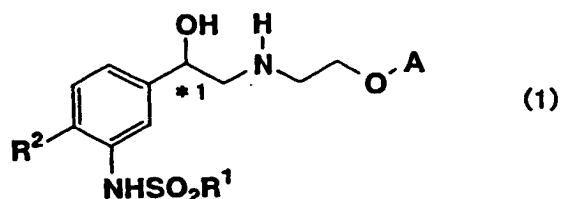


(式中、 $X$ は、 $NH$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{61}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^{61}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物を反応させ、一般式(2)

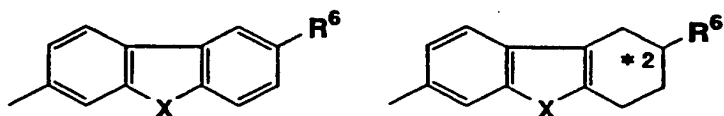


[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される化合物を生成せしめて、一括または段階的に脱保護することにより、

## 一般式 (1)

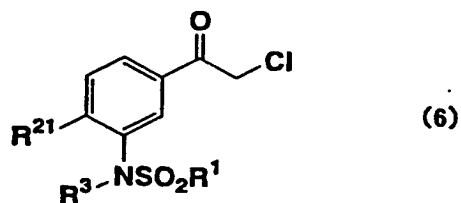


[式中、 $R^1$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。 $R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す。Aは下記置換基

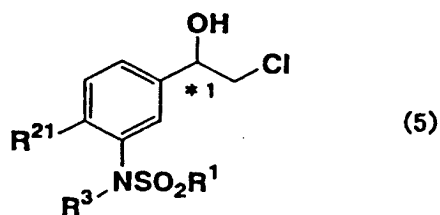


( 式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^6$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^6$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。) のいずれかを示す。] で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式 (1) で表される化合物の製造法。

## 5. 一般式 (6)



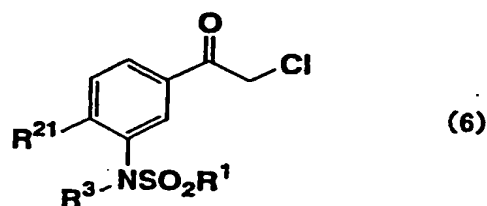
[式中、 $R^1$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子または保護化された水酸基を示す。 $R^3$ は、アミノ基の保護基を示す。] で表される化合物を還元して、一般式 (5)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ および $R^3$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(5)で表される化合物の製造法。

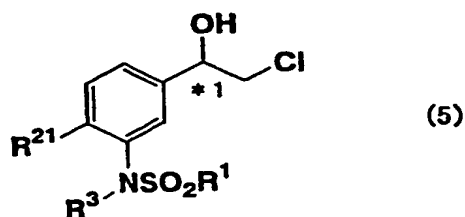
6. 請求項5における、一般式(6)の化合物を還元するに際して、一般式(6)の化合物を不斉還元することを特徴とし、一般式(5)の化合物がいずれか一方の光学異性体であることを特徴とする請求項5に記載の製造法。

7. 一般式(6)



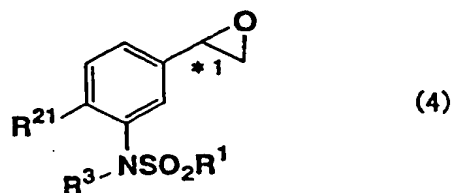
[式中、 $R^1$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子または保護化された水酸基を示す。 $R^3$ は、アミノ基の保護基を示す。]で表される化合物。

8. 一般式(5)



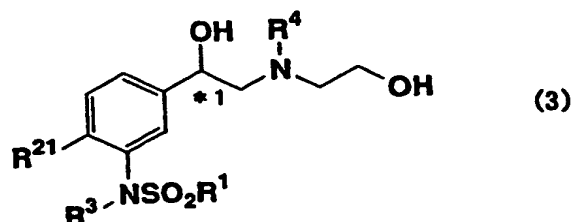
[式中、 $R^1$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子または保護化された水酸基を示す。 $R^3$ は、アミノ基の保護基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表される化合物。

9. 一般式(4)



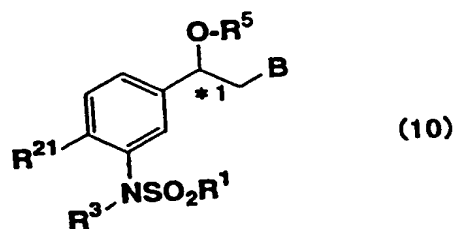
[式中、 $R^1$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子または保護化された水酸基を示す。 $R^3$ は、アミノ基の保護基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表される化合物。

10. 一般式(3)



[式中、 $R^1$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子または保護化された水酸基を示す。 $R^3$ および $R^4$ はアミノ基の保護基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表される化合物およびその塩。

11. 一般式(10)



[式中、 $R^1$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子または保護化された水酸基を示し、 $R^3$ はアミノ基の保護基を示す。 $R^5$ は水酸基の保護基を示し、Bはハロゲン原子を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表される化合物。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04015

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/88, 303/36, 307/91, 333/76, 301/24,  
C07C303/40, 311/08, 311/13,  
A61K31/403, A61P3/06, 10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/88, 303/36, 307/91, 333/76, 301/24,  
C07C303/40, 311/08, 311/13,  
A61K31/403, A61P3/06, 10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 99/01431, A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 14 January, 1999 (14.01.99), pages 23 to 39, etc. & AU, 9880334, A & EP, 997458, A1 & NO, 996453, A	1-11
X	WO, 97/25311, A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 17 July, 1997 (17.07.97), pages 22 to 39, etc & JP, 9-249623, A & CA, 2242351, A & AU, 9711708, A & EP, 882707, A1 & CN, 1209119, A & NO, 9803197, A & US, 6037362, A	1-11
X	US, 5776983, A (Bristol-Myers Squibb Co.), 07 July, 1998 (07.07.98), Columns 4-15 & HU, 72302, A & CA, 2138675, A & NO, 9404969, A & FI, 9406003, A & AU, 9481635, A & JP, 7-206806, A & CN, 1109050, A & ZA, 9410213, A & EP, 659737, A2	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 July, 2000 (04.07.00)

Date of mailing of the international search report  
18 July, 2000 (18.07.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

